

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON TIOPURINAS Y ANTI-TNF α DURANTE EL EMBARAZO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

TESIS DOCTORAL

MARÍA JOSÉ CASANOVA GONZÁLEZ

Madrid, 2013



El trabajo titulado “Seguridad del tratamiento con tiopurinas y anti-TNF α durante el embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal” recogido en la presente memoria ha sido realizado por MARÍA JOSÉ CASANOVA GONZÁLEZ, bajo la dirección del Dr. Javier Pérez Gisbert, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y de la Dra. María Chaparro Sánchez, médico adjunto del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa.

Opta al grado de Doctor

MARÍA JOSÉ CASANOVA GONZÁLEZ

VºBº El Director

Fdo: Dr. Javier Pérez Gisbert

VºBº La Directora

Fdo: María Chaparro Sánchez

A Marco Antonio, por creer en mí, por tu amor y tu apoyo incondicional

A mi madre, por todo lo que me enseñaste, soy lo que hiciste de mí

A mi padre y mis hermanos, por estar siempre para mí

AGRADECIMIENTOS

A Javier P. Gisbert, mi director de tesis, por guiarme en este mundo de la investigación, por confiar en mí, compartir sus conocimientos conmigo y enseñarme la responsabilidad y el rigor académico sin los cuales no podría tener una formación completa como investigadora. Por eso y más, tiene mi admiración y cariño.

A María Chaparro, mi directora de tesis, por compartir desinteresadamente sus conocimientos, su orientación, su tiempo, su manera de trabajar y su amistad. Por su paciencia, motivación y optimismo, que han sido fundamentales para mi formación como investigadora y para la realización de esta Tesis Doctoral.

A mis maestros del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, que me enseñaron cómo ser una buena profesional y me hicieron mejor persona.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, por su amistad y cariño.

A todos los profesionales médicos de distintos hospitales de España, sin cuya colaboración no hubiera sido posible realizar esta Tesis Doctoral.

A mi madre, por su amor incondicional, porque siempre estuvo ahí para mí, para darme aliento en las horas bajas y para compartir conmigo los momentos de alegría. Te extrañaré siempre.

A mi padre, por sus enseñanzas, su apoyo y amor, por estar siempre.

A Blasco, mi hermano mayor, mi ejemplo, por todo el cariño y apoyo.

A Juan Manuel, mi hermano pequeño, por su humor, cariño y alegría, y por compartir conmigo sus conocimientos en el campo de la estadística.

A Marco Antonio, quien me apoyó en todo momento para la elaboración de esta Tesis Doctoral, brindándome su ayuda desinteresada, sus conocimientos, su tiempo y sobre todo su comprensión y amor. Este trabajo es un poco tuyo también.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término que define a una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación del intestino. Si bien la EII puede presentarse a cualquier edad, afecta más frecuentemente a adultos jóvenes, dado que el pico de incidencia ocurre entre los 15 y los 35 años.

Aproximadamente el 50% de las pacientes con EII son diagnosticadas antes de los 35 años y el 25% de las pacientes concebirán tras el diagnóstico de la enfermedad, por lo que existe la preocupación sobre el efecto de la enfermedad y los medicamentos utilizados para tratarla en el desarrollo de la gestación y en el recién nacido. En este sentido, la seguridad del uso de los fármacos tiopurínicos y anti-TNF α durante el embarazo es controvertida, ya que la experiencia con estos fármacos es limitada.

Nuestro objetivo fue evaluar la seguridad del tratamiento con fármacos tiopurínicos y anti-TNF α en pacientes con EII durante la concepción y el embarazo.

Con este fin se incluyeron 571 gestaciones de pacientes con diagnóstico de EII que se clasificaron según el tratamiento recibido durante el embarazo o durante los tres meses previos a la concepción en grupo *no expuesto*, grupo expuesto a tiopurinas en monoterapia (grupo A) y grupo expuesto a anti-TNF α (grupo B). La variable principal de evaluación fue la Evolución global del embarazo (EGE), que se consideró desfavorable en caso de acontecer complicaciones durante la gestación o en el recién nacido.

Del total de gestaciones incluidas, 187 pertenecían al grupo de exposición A, 66 al grupo B y 318 al grupo *no expuesto*. Se encontraron diferencias en cuanto a la

frecuencia de *EGE* desfavorable entre los tres grupos (31,8% en el grupo *no expuesto*, 21,9% en el grupo *A* y 34,8% en el grupo *B*), siendo ésta menor en las gestaciones expuestas a tiopurinas en comparación con el grupo *no expuesto* ($p = 0,01$).

La frecuencia de complicaciones del embarazo fue similar en los tres grupos (27,7% en el grupo *no expuesto*, 20,9% en el grupo *A* y 30,3 % en el grupo *B*), mientras que el porcentaje de complicaciones neonatales fue menor en las gestaciones del grupo expuesto a tiopurinas en comparación con las del grupo *no expuesto* (23,3% en el grupo *no expuesto*, 13,9% en el grupo *A* y 21,2% en el grupo *B*, $p = 0,01$).

En el análisis multivariante, el tratamiento con tiopurinas ($OR = 0,6$; $IC\ 95\% = 0,4-0,9$; $p = 0,02$) fue la única variable predictora de *EGE* favorable, mientras que la edad materna al concebir mayor de 35 años fue la única variable predictora de *EGE* desfavorable. El tratamiento con fármacos anti-TNF α no se asoció con una *EGE* desfavorable.

A la luz de nuestros resultados, podemos concluir que el tratamiento con tiopurinas y fármacos anti-TNF α no incrementa el riesgo de presentar complicaciones durante el embarazo y es seguro para el recién nacido.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADA: adalimumab

AZA: azatioprina

CU: colitis ulcerosa

CyA: ciclosporina A

CZB: certolizumab

EC: enfermedad de Crohn

EE: evolución del embarazo

EGE: evolución global del embarazo

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

FDA: Food and Drug Administration

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

IFX: infliximab

IgG1: inmunoglobulina G1

MP: 6-mercaptopurina

MTX: metrotexato

NOD2/CARD15: dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2/dominio de reclutamiento de caspasa activada

RN: resultado neonatal

TNF α : tumor necrosis factor α

UCI: unidad de cuidados intensivos

X²: Chi cuadrado

5-ASA: 5-aminosalicilatos

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Definición.	2
2. Epidemiología.	2
3. Etiopatogenia.	3
4. Manifestaciones clínicas.	5
5. Clasificación.	7
6. Diagnóstico.	10
7. Historia Natural de la EII.	10
8. Fertilidad y EII.	12
9. Efecto del embarazo en la EII.	15
10. Efecto de la EII en el embarazo.	16
11. Parto.	16
12. Tratamiento de la EII durante el embarazo.	17
13. Fármacos utilizados para el tratamiento de la EII.	17
II. OBJETIVOS	24
1. Objetivo primario:	25
2. Objetivos Secundarios:	25
III. MATERIAL Y MÉTODOS	26
1. Diseño del estudio.	27
2. Población de estudio.	27
3. Criterios de Inclusión.	27
4. Criterios de exclusión.	27

5. Grupos de estudio.	28
6. Obtención de los datos.	28
7. Variables y definiciones.	29
8. Análisis de Datos.	37
IV. RESULTADOS	39
1. Pacientes.	40
2. Características generales de los tres grupos de estudio.	41
3. Antecedente de cirugía por la EII por grupo de estudio.	43
4. Actividad de la EII al momento de la concepción por grupo de estudio.	43
5. Actividad de la EII durante el embarazo por grupo de estudio.....	44
6. Exposición a fármacos por grupo de estudio.	44
7. Evolución del embarazo.....	46
8. Resultado neonatal.	48
9. Malformaciones congénitas.	50
10. Fallecimientos.	52
11. Evolución global del embarazo.....	54
12. Tipo de parto.....	57
13. Actividad de la EII en la población de estudio.	58
14. Evolución global del embarazo y actividad de la EII.	59
15. Análisis multivariante.	62
V. DISCUSIÓN	64
1. Tiopurinas.	66

1.1 Complicaciones del embarazo en el grupo expuesto a tiopurinas.....	66
1.2 Complicaciones neonatales en el grupo expuesto a tiopurinas.	69
1.3 Evolución global del embarazo en el grupo expuesto a tiopurinas.	70
1.4 Exposición fetal a tiopurinas.	71
1.5 Efectos de las tiopurinas en los neonatos.	72
2. Fármacos anti-TNF α	73
2.1 Complicaciones del embarazo en el grupo expuesto a fármacos anti-TNF α	73
2.2 Complicaciones neonatales en el grupo expuesto a fármacos anti-TNF α	75
2.3 Evolución global del embarazo en el grupo expuesto a fármacos anti-TNF α . .	76
2.4 Exposición fetal a fármacos anti-TNF α	77
2.5 Efectos de los fármacos anti-TNF α en los neonatos.	79
3. Tipo de parto.	81
4. Actividad de la EII.....	82
5. Seguridad de los fármacos tiopurínicos y anti-TNF α	84
6. Limitaciones y fortalezas.	84
VI. CONCLUSIONES	87
VII. BIBLIOGRAFÍA	89
VIII. ANEXOS	100

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.....	8
Tabla 2. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn	9
Tabla 3. Categorías de riesgo de la <i>Food and Drug Administration</i> para el uso de fármacos durante el embarazo.	23
Tabla 4. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn.....	32
Tabla 5. Índice parcial de Mayo para la colitis ulcerosa.	33
Tabla 6. Características de la población de estudio.....	40
Tabla 7. Características de los grupos de estudio.....	42
Tabla 8. Exposición a fármacos por grupo de estudio.....	45
Tabla 9. Evolución del embarazo desfavorable en los tres grupos de estudio.	46
Tabla 10. Complicaciones del embarazo.....	47
Tabla 11. Resultado neonatal desfavorable en los tres grupos de estudio.....	48
Tabla 12. Complicaciones neonatales.	49
Tabla 13. Malformaciones congénitas.....	51
Tabla 14. Fallecimiento en recién nacidos	53
Tabla 15. Evolución global del embarazo desfavorable en los tres grupos de estudio. .	54
Tabla 16. Suspensión del tratamiento con anti-TNF α y Evolución global del embarazo.	55
Tabla 17. Complicaciones del embarazo y neonatales en gestaciones expuestas a anti-TNF α en monoterapia vs. tratamiento combinado.	56
Tabla 18. Parto por cesárea en los tres grupos de estudio.	57
Tabla 19. Parto instrumentado en los tres grupos de estudio.....	58
Tabla 20. Actividad de la EII en la población de estudio por trimestres del embarazo .	59

Tabla 21. Evolución global del embarazo y actividad de la EII durante el primer trimestre del embarazo.....	60
Tabla 22. Evolución global del embarazo y actividad de la EII durante el segundo trimestre del embarazo.....	60
Tabla 23. Evolución global del embarazo y actividad de la EII durante el tercer trimestre del embarazo.....	61
Tabla 24. Análisis multivariante de la Evolución global del embarazo desfavorable....	63

I. INTRODUCCIÓN

1. Definición.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término que define a una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación del intestino. Incluye a la colitis ulcerosa (CU) y a la enfermedad de Crohn (EC). Los pacientes con CU presentan una inflamación difusa de la mucosa del colon que se inicia en el recto y se extiende proximal y continuamente, de forma confluyente y concéntrica, hasta afectar una extensión variable de la mucosa del colon. Los pacientes con EC pueden presentar una afectación transmural y discontinua en cualquier parte del tracto gastrointestinal^{1,2}.

2. Epidemiología.

La incidencia y prevalencia de la EII difiere significativamente según el área geográfica estudiada. La mayoría de estudios epidemiológicos proceden de Estados Unidos, Escandinavia y del norte de Europa, aunque la EII se distribuye por todo el mundo.

Existe una variación geográfica en cuanto a la incidencia de la EII, traduciendo probablemente la influencia de distintos factores ambientales y genéticos en su etiopatogenia. La EII aparentemente es más frecuente en el hemisferio norte que en el hemisferio sur, pues la tasa de incidencia en el norte de Europa y en Estados Unidos es significativamente mayor que en Asia, África y Sudamérica³.

La incidencia de la CU parece mantenerse estable durante las últimas décadas, en contraste con el aumento importante de la tasa de incidencia de la EC. Globalmente, la incidencia actual de la CU en países occidentales es de 5-18 pacientes por 100.000

habitantes y año, y de 4-7 personas por 100.000 habitantes y año en el caso de la EC. Dado que la EII es una enfermedad crónica, su prevalencia es considerablemente mayor que su incidencia y en algunas áreas alcanza el 1% de la población⁴. La incidencia en Europa es de $10,4/10^5$ habitantes para la CU y de $5,6/10^5$ habitantes para la EC, siendo mayor en los países del norte que en los países del sur³.

La incidencia anual de la CU en España es de $3,8/10^5$ habitantes mientras que la incidencia anual de la EC es de aproximadamente $1,9/10^5$ habitantes. Algunos estudios demuestran un incremento en la incidencia de EII, incremento que es más evidente en el caso de la EC⁵.

En Estados Unidos, la tasa de incidencia de la CU es de $8,8/10^5$ habitantes por año, mientras que la de la EC es de $7,9/10^5$ habitantes por año⁶.

Si bien la EII puede presentarse a cualquier edad, afecta más frecuentemente a adultos jóvenes, dado que el pico de incidencia ocurre entre los 15 y los 35 años⁷. La edad media del diagnóstico es aproximadamente 30 años⁸. Además, se ha descrito un segundo pico entre los 50 y los 80 años. No existe diferencia en cuanto a sexo^{9,10}.

3. Etiopatogenia.

Tanto la EC como la CU son enfermedades de origen multifactorial. En su etiología, intervienen la predisposición genética así como factores ambientales. La teoría etiopatogénica más aceptada se basa en la disregulación de la respuesta inmune

del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales en sujetos susceptibles genéticamente¹.

3.1 Factores genéticos y herencia.

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EII¹¹. El factor de riesgo más importante es tener como antecedente una historia familiar de la enfermedad. Aproximadamente un 10-25% de los pacientes tienen un familiar de primer grado con diagnóstico de EII¹². El riesgo de desarrollar EII si se tiene un familiar de primer grado afecto es de un 1,6% para la CU y de un 5,2% para la EC^{13, 14, 15}. Además, parece que existe una concordancia en el tipo de EII e, incluso, en el caso de la EC, en la localización de la enfermedad y la gravedad del curso clínico entre familiares de primer grado^{16, 17}.

En estudios realizados en gemelos se ha observado una mayor probabilidad de padecer EII en gemelos monocigóticos (20-50% en la EC y 14-19% en la CU), mientras que dicho riesgo se reduce en gemelos dicigóticos a menos del 10%¹⁸⁻²⁰.

Se han descrito más de 50 factores genéticos asociados a un mayor riesgo de desarrollar la EII. El principal gen que condiciona la susceptibilidad individual para desarrollar la enfermedad es el dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2 ó dominio de reclutamiento de caspasa activada 15 (NOD2/CARD15)²¹. Aunque se han descrito treinta polimorfismos del gen NOD2/CARD15, tres variantes de éstos representan el 82% de los alelos mutados en pacientes con EII en la población caucásica²².

3.2 Factores ambientales.

El consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de la EC y, por el contrario, parece ejercer un efecto protector sobre el desarrollo y la gravedad de la CU²³.

²⁴.

El antecedente de apendicectomía previo al diagnóstico de la EII es también un factor protector del desarrollo de la CU, mientras que no ejercería ningún efecto en el desarrollo de la EC^{25, 26}.

Por otro lado, se ha comprobado que el riesgo de EII se incrementa significativamente tras haber padecido un episodio agudo de gastroenteritis y dicho riesgo es mayor durante el primer año tras la infección^{27, 28}.

El consumo de AINE parece asociarse con un incremento en el riesgo de desarrollar CU, aunque la magnitud del riesgo no ha sido adecuadamente determinada hasta el momento²⁹.

Si bien el estrés no está relacionado con el desarrollo de la EII, se cree que podría influir en la exacerbación de los síntomas a través de la activación del sistema nervioso entérico y de la producción de citocinas inflamatorias^{30, 31}.

4. Manifestaciones clínicas.

4.1 Manifestaciones clínicas de la CU.

El síntoma más característico de la CU activa es la presencia de sangre en las heces, que se observa en aproximadamente el 90% de los casos, y puede manifestarse

como diarrea sanguinolenta o simplemente como un aumento en el número de deposiciones de pequeño tamaño.

Los síntomas asociados estarán en relación con el grado de extensión y la gravedad de la CU. Los pacientes con proctitis pueden presentar rectorragia, tenesmo rectal y a veces estreñimiento, mientras que en los pacientes con enfermedad más extensa pueden aparecer, además de tenesmo rectal, defecación nocturna, eliminación rectal de un exudado mucopurulento, dolor abdominal tipo cólico o dolor abdominal en la fosa iliaca izquierda que alivia con la defecación³².

En la gran mayoría de los casos, el inicio de los síntomas es insidioso, por lo que pueden pasar varias semanas, e incluso meses, antes de que el paciente consulte por ellos. En el 15% de los casos la CU puede manifestarse de forma aguda, con compromiso sistémico y la presencia de pérdida de peso, fiebre, taquicardia y vómitos³³. En el 10% de los casos, y raramente precediendo a los síntomas intestinales, aparecen manifestaciones extraintestinales que pueden afectar los ojos, la piel, las articulaciones u otros órganos³⁴.

4.2 Manifestaciones clínicas de la EC.

El síntoma más común es la diarrea crónica. La presencia de sangre en las heces es menos frecuente que en la CU. Otros síntomas frecuentes incluyen al dolor abdominal tipo cólico, fatiga, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Las manifestaciones extraintestinales, que incluyen afectaciones oculares, dérmicas y articulares, entre otras, pueden preceder a los síntomas intestinales y son más frecuentes cuando la EC afecta el colon³⁵. Aproximadamente el 10% de los pacientes puede presentar fístulas perianales al diagnóstico de la enfermedad³⁶.

5. Clasificación.

5.1 Clasificación de la CU.

La CU se clasifica según la extensión de la enfermedad, para lo cual se utiliza la clasificación de Montreal, que clasifica la enfermedad según su extensión y gravedad³⁷ (**Tabla 1**).

La extensión de la enfermedad es muy importante porque influye en el tipo de tratamiento que recibirá el paciente, en la forma de administración del mismo (oral o tópica), así como en el inicio y la frecuencia del seguimiento. Conocer la gravedad de la enfermedad es útil en la práctica clínica porque orienta en cuanto al manejo del paciente, influye además en la modalidad de tratamiento y ayuda a determinar si no se requiere tratamiento o si se requiere tratamiento oral, intravenoso o quirúrgico.

Aunque en la práctica clínica se utilizan de forma rutinaria los criterios de Truelove y Witts modificados para valorar la gravedad de la actividad de la enfermedad e identificar a los pacientes que requieren ingreso hospitalario, el índice Parcial de Mayo se está utilizando cada vez con mayor frecuencia en los ensayos clínicos^{38, 39}.

Tabla 1. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.

Extensión (E)	Extensión de la colitis ulcerosa
E1	<i>Proctitis</i> : afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)
E2	<i>Colitis izquierda (colitis distal)</i> : afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
E3	<i>Colitis extensa (pancolitis)</i> : afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.
Gravedad (S)	Gravedad de la colitis ulcerosa
S0	<i>Colitis en remisión</i> : no hay síntomas de enfermedad
S1	<i>Colitis leve</i> : cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la velocidad de sedimentación glomerular.
S2	<i>Colitis moderada</i> : criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.
S3	<i>Colitis grave</i> : seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación glomerular, a menudo con signos de afección sistémica grave.

5.2 Clasificación de la EC.

Se utiliza la clasificación de Montreal, basada en la edad de diagnóstico de la EC, la localización de la enfermedad y el patrón clínico de la misma³⁷.

Tabla 2. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn

Edad al diagnóstico (A)	A1- ≤16 años A2- 17-40 años A3- >40 años
Localización (L)	L1- Íleon terminal L2- Colon L3- Ileocólica L4- Tracto digestivo alto <i>L1+L4 (tracto digestivo alto + íleon terminal)</i> <i>L2+L4 (tracto digestivo alto + colon)</i> <i>L3+L4 (tracto digestivo alto + ileocólica)</i>
Patrón clínico (B)	B1- No estenosante ni fistulizante, o inflamatorio B2- Estenosante B3- Fistulizante
Subíndice “p”	Enfermedad perianal asociada

6. Diagnóstico.

El diagnóstico de la CU y de la EC se alcanza tras valorar la clínica que presenta el paciente y mediante una combinación de hallazgos endoscópicos, histológicos radiológicos y/o de laboratorio. Dado que en muchos pacientes los síntomas iniciales son leves e inespecíficos, deben descartarse otras enfermedades que causen síntomas similares, incluyendo otras causas de diarrea crónica, sobre todo las de origen infeccioso^{35, 32}.

7. Historia natural de la EII.

El curso natural de la EII está marcado por periodos de actividad seguidos por otros de remisión, siendo el objetivo del tratamiento de la enfermedad el inducir y mantener la remisión, así como evitar las complicaciones de la EII.

7.1 Historia natural de la CU.

7.1.1 Localización de la enfermedad.

El 30-50% de pacientes presenta afectación del recto, el 20-30% tienen afectación del colon izquierdo y el 20-30% presentan pancolitis⁷.

7.1.2 Curso de la enfermedad.

El curso de la enfermedad es muy variable. El 20% de los pacientes no presentan brotes importantes tras 10 años del diagnóstico, mientras que el 50% permanece en remisión durante 5 años⁴⁰. En un estudio que incluyó una cohorte de 1.161 pacientes con diagnóstico de CU, el 25% de los pacientes se mantuvieron en remisión durante los

primeros 5 años del diagnóstico, el 18% de los pacientes presentaron anualmente actividad de la enfermedad, mientras que el 57% de los pacientes presentaron brotes de forma intermitente. A los 10 años del diagnóstico, la probabilidad de colectomía fue del 24%. En el estudio, después de 25 años de seguimiento, se observó que en más de la mitad de los pacientes que presentaban proctitis al momento del diagnóstico la enfermedad progresó proximalmente, mientras que en los pacientes con enfermedad más extensa al momento del diagnóstico ésta disminuyó su extensión en el 75% de los casos^{41, 42}.

La extensión de la CU influye marcadamente en el curso de la enfermedad, de tal manera que el curso clínico de los pacientes con proctitis es habitualmente benigno, ya que el 20% de los pacientes alcanzarán la remisión espontáneamente y la gran mayoría lo hará con el tratamiento médico⁴³. En cambio, los pacientes con colitis extensa presentan mayor riesgo de requerir colectomía y de desarrollar carcinoma colorrectal a lo largo de su evolución^{44, 45}. La tasa de colectomía puede alcanzar hasta un 35% en pacientes con colitis extensa, mientras que es menos del 10% en pacientes con proctitis⁴⁴. El riesgo de desarrollar un carcinoma colorrectal está en relación con la extensión y la duración de la enfermedad. A partir del octavo año del diagnóstico de la CU el riesgo de aparición de displasia y carcinoma colorrectal se incrementa en relación con la población general en pacientes con colitis extensa⁴⁶.

7.2 Historia natural de la EC.

7.2.1 Localización de la enfermedad.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con EC tienen afectación del intestino delgado. De éstos, un 30% presentan únicamente ileítis, mientras que el 50%

de los pacientes presentan afectación ileocólica y en el 20% la enfermedad se encuentra limitada únicamente al colon. Por otro lado, hasta el 30% de los pacientes presentan afectación perianal, mientras que en menos del 5% existe afectación gastroduodenal de forma aislada.

7.2.2 Curso de la enfermedad.

En general, aproximadamente un 10% de los pacientes no tendrán nuevos brotes de la enfermedad tras el cuadro de debut, un 20% presentarán brotes anuales y un 70% tendrán un curso de la enfermedad alternando con brotes y periodos de remisión durante los primeros años del diagnóstico⁴⁷.

La localización de la EC se correlaciona con el curso de la misma, de tal forma que la afectación del íleon terminal se asocia con un incremento en el riesgo de estenosis y de enfermedad fistulizante, así como de cirugía⁴⁸⁻⁵⁰. La afectación proximal del intestino y la del tracto gastrointestinal alto también se asocian a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y de cirugía⁵¹. En cambio, la afectación cólica, y sobre todo rectal, se asocia con el desarrollo de enfermedad perianal; tal es así que la enfermedad perianal se presenta aproximadamente en el 10% de los pacientes con afectación ileal, en el 40% de los pacientes con afectación cólica y en el 90% de los pacientes con afectación rectal⁴³.

8. Fertilidad y EII.

Aproximadamente el 50% de las pacientes con EII son diagnosticadas antes de los 35 años y el 25% de las pacientes concebirán tras el diagnóstico de la enfermedad, por lo que existe la preocupación sobre los efectos que pudieran tener tanto la

enfermedad en sí como los medicamentos utilizados para tratarla en el desarrollo del embarazo y del recién nacido⁵²⁻⁵⁴.

La fertilidad se refiere a la capacidad de reproducirse. La infertilidad se define como la imposibilidad de concebir tras un año de mantener relaciones sexuales de forma regular sin utilizar métodos anticonceptivos. Afecta aproximadamente al 10-15% de las parejas en edad reproductiva⁵⁵.

En las pacientes con EII, la tasa de infertilidad es similar a la de la población general; no obstante, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad podría influir negativamente en la fertilidad de las pacientes⁵⁶.

Algunos estudios han sugerido que las mujeres con CU, en general, tienen una tasa de infertilidad mayor que las mujeres sanas. No obstante, tras ajustarla teniendo en cuenta la edad de la paciente y el deseo gestacional, la tasa de infertilidad es similar a la de las mujeres sanas⁵⁷⁻⁵⁹. En cambio, las mujeres con CU que han sido sometidas a una cirugía de resección cólica y anastomosis ileorrectal con construcción de un reservorio ileal, presentan una tasa de infertilidad significativamente mayor que las mujeres que no han sido operadas^{60, 61}. Esto podría deberse a la presencia de adherencias y al daño en los órganos reproductivos a consecuencia de la cirugía⁶².

En pacientes con EC inactiva, la evidencia sugiere una fertilidad normal. Sin embargo, cuando la enfermedad está activa ésta se ve afectada⁵⁹. Tanto los hombres como las mujeres con EC tienen menos hijos que los individuos sanos⁶³.

En la EC la fertilidad es menor, al menos en parte, de forma voluntaria por el temor de transmitir la enfermedad a la descendencia o a los efectos secundarios que el tratamiento de la enfermedad podría tener sobre el feto⁶⁴ y, además, se encuentra disminuida proporcionalmente al grado de actividad de la EC, lo cual podría restituirse cuando se obtiene la remisión⁶⁵.

Los ovarios y las trompas de Falopio pueden afectarse por el proceso inflamatorio que tiene lugar en la EC, especialmente los del lado derecho, debido a la proximidad de estas estructuras con el íleon terminal; este hecho podría explicar la disminución de fertilidad en estas pacientes. Además, las pacientes con enfermedad perianal pueden presentar dispareunia secundaria y disminución de la libido, contribuyendo, junto con otros factores como la malnutrición, a la disminución de la fertilidad⁶⁴⁻⁶⁶.

Un estudio comparó mujeres con EII que tenían su primer embarazo antes del diagnóstico de la enfermedad con mujeres que se quedaban embarazadas por primera vez después del mismo. El estudio concluyó que la media de edad al momento del primer embarazo fue similar en las mujeres diagnosticadas con CU antes y después de éste, a diferencia de las mujeres con EC, quienes no solamente eran mayores en su primer embarazo, sino que tenían menos hijos y mayor dificultad para concebir⁶⁷.

La elevación del TNF α se ha relacionado con la infertilidad y actualmente se está estudiando el papel de los fármacos anti-TNF α como tratamiento de la infertilidad⁶⁸.

9. Efecto del embarazo en la EII.

No existe evidencia de que el embarazo empeore el curso de la enfermedad⁵³. Así, las mujeres con EII tienen las mismas probabilidades de sufrir un brote de la enfermedad durante el embarazo que las que presentan antes de éste^{57, 69-71}.

La actividad de la EII es el factor predictor más importante de la evolución del embarazo⁷². Las mujeres con CU que sufran enfermedad activa durante la concepción presentarán un empeoramiento del brote en el 45% de los casos, mientras que en las mujeres con EC que tengan un brote de EII durante la concepción, la enfermedad permanecerá activa en el 30% de los casos y la actividad empeorará en el otro 30%^{64, 71}. De esta forma, el control efectivo de la actividad de la enfermedad es de vital importancia durante el embarazo.

Las mujeres con enfermedad quiescente al momento de la concepción y durante el embarazo tienen el mismo riesgo de presentar complicaciones del embarazo que la población general⁷³. Tal vez presenten una mayor probabilidad de tener recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional o prematuros, pero el riesgo es pequeño^{74, 75}. Ocasionalmente, el embarazo podría inducir una mejora de la actividad de la enfermedad o la remisión de la misma⁷⁰. No existen datos sobre el tiempo recomendado de remisión de la enfermedad antes de la concepción, que asegure el bienestar de la madre y el feto durante el embarazo. Sin embargo, es muy probable que cuanto más larga sea la remisión, mejor será el resultado.

10. Efecto de la EII.

Los resultados de los estudios que evalúan el efecto de la EII en el embarazo y en el feto son contradictorios. Se acepta que las mujeres con EII quiescente no tienen un riesgo mayor de presentar complicaciones del embarazo, mientras que el porcentaje de aborto en pacientes con enfermedad activa puede alcanzar hasta el 35%, una cifra elevada si se compara con el 10% de la tasa de aborto en la población general^{64, 73, 76}.

La EII incrementa el riesgo de parto pretérmino (parto antes de las 37 semanas de gestación), de bajo peso al nacer (peso al nacer menor de 2.500 g) y de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, sobre todo en pacientes con EC que presentan actividad de la enfermedad durante el embarazo^{52, 74, 77-81}.

11. Parto.

La tasa de parto por cesárea es más elevada en mujeres con EII que en la población general. Sin embargo, solamente se recomienda realizar una cesárea, en ausencia de causas obstétricas que la indiquen, en mujeres con EC que tengan enfermedad perianal activa. No está indicada la realización de una cesárea en mujeres sin enfermedad perineal, con enfermedad perianal inactiva o con reservorio ileal⁸²⁻⁸⁴.

12. Tratamiento de la EII durante el embarazo.

Dado que el mantenimiento de la remisión de la EII es primordial durante la gestación, el objetivo más importante antes y durante el embarazo de una paciente con EII es optimizar el control de su enfermedad mediante el tratamiento médico^{85, 86}.

La mayoría de medicamentos utilizados para la EII no se asocian a efectos adversos importantes. Sin embargo, existe gran preocupación por parte de las pacientes y de los médicos que las atienden acerca del efecto de los fármacos durante el embarazo, por lo que una correcta información acerca de los riesgos y beneficios de la medicación y la importancia del control de la enfermedad es esencial para ayudarles a tomar una decisión sobre si continuar o no con la medicación⁵⁶. Por tanto, idealmente el embarazo debe ser planificado, de tal forma que la enfermedad esté controlada tanto durante la etapa preconcepcional como durante la gestación⁵³.

13. Fármacos utilizados para el tratamiento de la EII.

13.1 Aminosalicilatos.

Según las categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo de la *Food and Drug Administration* (FDA), los aminosalicilatos (5-ASA), que incluyen a la sulfasalazina, la mesalamina y balsalazina, son fármacos considerados como categoría B (**Tabla 3**). Solamente la olsalazina se clasifica como categoría C⁸⁷. Estos fármacos son seguros y bien tolerados durante el embarazo pues no existe evidencia de teratogenicidad y la evolución del embarazo y los resultados neonatales son similares en pacientes que toman 5-ASA comparados con la población general^{84, 85, 88-}

13.2 Corticoides.

Los corticoides son fármacos considerados como categoría C según la FDA⁸⁷. Se utilizan para tratar brotes de la EII y son bastante seguros durante el embarazo. Aunque algunos estudios asocian su uso durante la gestación con una mayor incidencia de labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos, la evidencia es débil y el pequeño riesgo que supone su uso se ve superado por el gran beneficio de controlar la actividad de la EII^{84, 85, 88-103}.

13.3 Inmunosupresores.

Los fármacos inmunosupresores más utilizados en el tratamiento de la EII son las tiopurinas, el metotrexato (MTX) y la ciclosporina (CyA).

13.3.1 Tiopurinas.

Las tiopurinas, que incluyen la AZA y la MP, son medicamentos utilizados para mantener la remisión de la EII y ambas pertenecen a la categoría D según la FDA. En estudios en animales estos fármacos han demostrado ser teratogénicos¹⁰⁴. No obstante, hasta cierto punto, la teratogenicidad de estos medicamentos puede tener relación con la dosis empleada, ya que en estudios realizados en ratones en los que se administraron tiopurinas a dosis equivalentes a las empleadas en humanos se observó una disminución de la fertilidad y bajo peso al nacer en las crías, pero no teratogenicidad^{85, 105-108}.

Aunque las tiopurinas son teratogénicas en ratones y conejos, no lo son en ratas, lo cual sugiere una variabilidad en la susceptibilidad a las tiopurinas según la especie, probablemente debido a los diferentes mecanismos de metabolización de ambos fármacos de cada especie en particular¹⁰⁹. En los seres humanos la AZA cruza la barrera

placentaria. No obstante, el hígado fetal humano carece de la enzima iosinato-pirofosforilasa, la cual es necesaria para convertir a la AZA en MP. En teoría, este hecho protegería al feto de los efectos adversos de la AZA^{89, 100, 110}.

En humanos, solamente un estudio ha asociado el uso de tiopurinas durante el embarazo con un incremento en el riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas⁷⁷. Sin embargo, este estudio tiene importantes limitaciones metodológicas⁸⁵. La mayoría de datos publicados sugieren que las tiopurinas son seguras y bien toleradas durante el embarazo, aunque estos estudios tienen importantes limitaciones, como el hecho de tener un reducido tamaño muestral o no tener en consideración la actividad de la enfermedad^{80, 81, 111-113}.

Dado que tanto la AZA como la MP son fármacos eficaces para mantener la remisión de la EII, sobre todo en pacientes corticodependientes, y que no existen estudios concluyentes que demuestren un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, se podría considerar no suspender el tratamiento con estos fármacos durante la etapa preconcepcional y el embarazo con el objetivo de mantener la remisión de la enfermedad. No obstante, hacen falta más estudios que refuercen la seguridad del uso de estos fármacos durante dichos periodos^{91-94, 109, 112}.

13.3.2 Metotrexato.

El MTX es un fármaco clasificado como categoría X, por lo que se considera teratogénico, asociándose además a toxicidad y mortalidad fetal; por ello su uso está absolutamente contraindicado durante al menos 6 meses antes de la concepción y durante todo el embarazo^{56, 87, 100, 114}.

13.3.3 Ciclosporina.

La CyA es un fármaco considerado como categoría C por la FDA⁸⁷. Se utiliza para el tratamiento de la CU corticorresistente y es una alternativa a la colectomía en pacientes con un brote grave de CU^{115, 116}. En modelos animales, la CyA ha demostrado no ser teratogénica^{117, 118}. El uso de CyA durante el embarazo no incrementa el riesgo de malformaciones congénitas, parto pretérmino o bajo peso al nacer¹¹⁹. Por tanto, se considera un fármaco seguro para la madre y el feto durante el embarazo y debería considerarse su uso en casos de un brote grave de CU refractario a corticoides con la intención de evitar la colectomía urgente y la morbilidad que ésta conlleva, tanto para la madre como para el feto⁸⁵.

13.4 Fármacos anti-TNF α .

Los fármacos anti-TNF α (anti-tumor necrosis factor- α), que incluyen el infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y certolizumab (CZB), se emplean para inducir y mantener la remisión de la EII y los tres son considerados fármacos de categoría B según la FDA^{87, 120-123}.

Las inmunoglobulinas G, como los anti-TNF α , no atraviesan la barrera placentaria hasta el tercer trimestre del embarazo debido a que no pueden transportarse por difusión simple, ya que son moléculas de gran tamaño y, por tanto, requieren de un mecanismo de transporte activo a través de receptores específicos que se expresan en el sincitiotrofoblasto placentario durante el último trimestre del embarazo. Por este motivo, el feto se encuentra protegido del efecto de los anti-TNF α durante los dos primeros trimestres de la gestación¹²⁴. En consecuencia, sería recomendable suspender el

tratamiento durante el tercer trimestre y reanudarlo después del parto si la enfermedad se encuentra en remisión, aunque esta recomendación no está claramente establecida¹²⁵.

13.4.1 Infliximab.

El IFX fue el primer agente biológico aprobado por la FDA; es un medicamento efectivo en el manejo de la EC activa y está indicado para la inducción y mantenimiento de la remisión de la EC luminal y fistulizante que no haya respondido a otros tratamientos, o cuando éstos no han sido tolerados; recientemente también se han empleado en el tratamiento de la CU^{120, 126-134}. Este fármaco ha cambiado el curso de la EII refractaria.

En los escasos estudios que han incluido mujeres expuestas al IFX durante el embarazo no se han comunicado un mayor número de malformaciones congénitas o de parto pretérmino que en la población general¹³⁵. Además, se desconoce el efecto a largo plazo del IFX en el desarrollo del sistema inmune del niño⁸⁵.

13.4.2 Adalimumab.

ADA es un anti-TNF α utilizado para inducir y mantener la remisión de la EII. En los pocos casos publicados sobre el uso de ADA durante el embarazo, no se ha descrito morbilidad durante éste ni en el recién nacido¹³⁶⁻¹³⁸.

A diferencia del IFX, no existe información acerca del paso transplacentario de ADA en cada uno de los trimestres del embarazo, y aunque algunos autores sugieren que debería suspenderse su administración entre 6 a 8 semanas antes de la fecha probable de parto, no existen datos que apoyen claramente tal recomendación. Los

pocos casos publicados sugieren que ADA, al igual que IFX, sería un fármaco de uso seguro durante el embarazo⁸⁵.

13.4.3 Certolizumab.

CZB es un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal TNF α . Al no ser una inmunoglobulina G1 (IgG1), se ha demostrado en modelos animales que no cruza la placenta a través de receptores fetales específicos, como ocurre con las IgG1 y los anti-TNF α (IFX y ADA) y, por tanto, tendría la ventaja teórica de no tener que suspenderse durante el tercer trimestre del embarazo por temor a que atravesase la barrera feto-placentaria. Solamente existe una publicación de un caso de una mujer con EC que fue tratada con CZB durante toda la gestación, incluso durante el tercer trimestre, sin complicaciones¹³⁹.

Si bien tanto los fármacos tiopurínicos (AZA y MP) como los anti-TNF α (IFX, ADA, CZB) parecen ser fármacos de uso relativamente seguro, es evidente que se requieren más estudios para valorar el efecto de estos fármacos durante el embarazo.

Tabla 3. Categorías de riesgo de la *Food and Drug Administration* para el uso de fármacos durante el embarazo.

Categorías de Riesgo	Interpretación
A	Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo, sin embargo no existe evidencia de riesgo en los últimos trimestres.
B	Los estudios en la reproducción en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados hechos en mujeres embarazadas o animales que hayan mostrado un efecto adverso.
C	Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados y bien controlados en seres humanos, sin embargo los beneficios potenciales permiten utilizar el fármaco en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales.
D	Existen datos de riesgo para el feto basados en experiencias investigativas, mercadológicas, registros de reacciones adversas o estudios en humanos, aunque los beneficios potenciales de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos probables.
X	Los estudios en animales o en humanos han demostrado anormalidades fetales y/o existe evidencia de riesgo al feto humano basado en los registros de reacciones adversas derivados de experiencias investigativas o mercadológicas y existen riesgos implicados al usarse el fármaco en mujeres embarazadas que claramente sobrepasan los beneficios potenciales. El uso del producto farmacéutico está contraindicado en aquellas mujeres que están o que pueden quedar embarazadas.

II. OBJETIVOS

1. Objetivo primario:

Evaluar la seguridad del tratamiento con fármacos tiopurínicos y anti-TNF α en pacientes con EII durante la concepción y el embarazo.

2. Objetivos Secundarios:

2.1 Conocer las complicaciones del embarazo de pacientes que recibieron fármacos tiopurínicos o anti-TNF α durante el mismo.

2.2 Conocer las complicaciones de los recién nacidos de madres que recibieron fármacos tiopurínicos o anti-TNF α durante el embarazo.

2.3 Evaluar la influencia de la actividad de la EII en el embarazo y en el recién nacido.

III. MÉTODOS

1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio de cohortes, observacional, retrospectivo y multicéntrico.

2. Población de estudio.

Se estudiaron las gestaciones de las pacientes previamente diagnosticadas de EII (CU y EC) en seguimiento en la Unidad de EII de 24 hospitales de España, y que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

3. Criterios de inclusión.

Se incluyeron todas las gestaciones de las pacientes que hubieran quedado embarazadas mientras tomaban fármacos tiopurínicos o anti-TNF α o que recibieran estos fármacos durante el embarazo.

4. Criterios de exclusión.

Se excluyeron las gestaciones de las mujeres con alguna otra enfermedad, además de la EII, que pudiera afectar la concepción o la evolución del embarazo.

5. Grupos de estudio.

En el grupo **EXPUESTO** se incluyeron aquellas gestaciones en las que la madre estaba recibiendo fármacos tiopurínicos, anti-TNF α o ambos durante el embarazo o durante los 3 meses previos a la concepción. El grupo *expuesto* se clasificó en dos grupos:

- Grupo A: gestaciones expuestas a tiopurinas en monoterapia.
- Grupo B: gestaciones expuestas a fármacos anti-TNF α con o sin tratamiento concomitante con tiopurinas.

En el grupo **NO EXPUESTO** se incluyeron las gestaciones en las que la madre no recibió fármacos tiopurínicos o anti-TNF α durante el embarazo ni durante los 3 meses previos a la concepción.

6. Obtención de los datos.

Los datos se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes y se completó un cuestionario (**Anexo I**). En los casos en los que se necesitó información no disponible en la historia clínica, se contactó telefónicamente con las pacientes.

Se recogieron datos demográficos, sobre características de la EII (tipo de EII, edad al momento del diagnóstico de la enfermedad, localización de la enfermedad, antecedentes de consumo de alcohol y tabaco, y antecedentes de cirugía abdominal previa por la EII), sobre el tratamiento recibido durante los 3 meses previos a la concepción y durante el embarazo (especificando el tratamiento recibido durante cada trimestre del embarazo), y sobre la actividad de la EII durante la concepción y durante

la gestación. Además se recogió información acerca de la historia obstétrica de las pacientes, que incluía la edad gestacional al momento del parto, el tipo de parto, las complicaciones del embarazo y las complicaciones neonatales.

7. Variables y definiciones.

7.1 Datos demográficos.

Se recogieron los siguientes datos generales: fecha de nacimiento y edad de las pacientes.

7.2 Características de la EII.

7.2.1 Tipo de EII.

Hace referencia a la EC, la CU o la colitis indeterminada.

7.2.2 Edad al diagnóstico de la EII.

Se refiere a la edad en la que se diagnosticó a la paciente la EII.

7.2.3 Localización y extensión de la EII.

Para categorizar tanto a la EC como a la CU se utilizó la clasificación de Montreal. (**Tablas 1 y 2**).

7.2.4 Manifestaciones extraintestinales.

Se incluyeron las manifestaciones extraintestinales oftalmológicas, reumatológicas, dermatológicas y hepatobiliares de la EII.

7.2.5 Antecedentes de consumo de tóxicos.

Se recogieron datos acerca del consumo de tabaco y alcohol durante los 3 meses previos a la concepción y durante el embarazo.

7.2.6 Antecedentes de cirugías previas.

Se registraron datos sobre el antecedente de cirugías abdominales previas al embarazo que se realizaron a las pacientes por causa de alguna complicación de la EII, indicándose la fecha de la cirugía, la indicación de la misma y el tipo de cirugía.

7.3 Tratamiento de la EII durante el periodo preconcepcional y el embarazo.

7.3.1 Etapa preconcepcional.

Hace referencia al periodo comprendido entre los 3 meses previos a la concepción hasta la implantación del óvulo fecundado en el útero.

7.3.2 Embarazo.

Hace referencia al periodo que transcurre entre la concepción y el momento del parto.

7.3.3 EII y su tratamiento durante la etapa preconcepcional.

Se recogieron datos acerca del tipo de fármaco recibido como tratamiento de la EII durante la etapa preconcepcional. Se consideraron los siguientes fármacos:

- *Inmunosupresores:* AZA, MP, MTX y CyA.
- *Anti-TNF α :* IFX, ADA, CZB.
- *5-ASA:* mesalazina, sulfasalazina, tanto en presentación oral como tópica.
- *Corticoides:* tanto en presentación oral como tópica.

7.3.4 EII y su tratamiento durante el embarazo.

Se recogieron datos acerca del tipo de fármaco recibido como tratamiento de la EII durante el embarazo, y se especificó el tipo de fármaco al que la paciente estuvo expuesta durante cada trimestre del embarazo. Se consideraron los siguientes fármacos:

- *Inmunosupresores:* AZA, MP, MTX y CyA.
- *Anti-TNF α :* IFX, ADA, CZB.
- *5-ASA:* mesalazina, sulfasalazina, tanto en presentación oral como tópica.
- *Corticoides:* tanto en presentación oral como tópica.
- *Otros tratamientos:* cualquier otro tratamiento distinto del de la EII al que la paciente estuviera expuesta.

7.4 Actividad de la EII.

7.4.1 Actividad de la EII durante la etapa preconcepcional.

Para valorar la actividad de la EII durante la etapa preconcepcional se utilizaron el índice de Harvey-Bradshaw para la EC y el índice parcial de Mayo para la CU (Tablas 4 y 5).

7.4.2 Actividad de la EII durante el embarazo.

Para evaluar la actividad de la EII durante el embarazo se utilizaron el índice de Harvey-Bradshaw para la EC y el índice Parcial de Mayo para la CU. Se aplicó el índice apropiado para evaluar la actividad de la enfermedad en cada uno de los tres trimestres del embarazo.

Se consideró que la EC estaba en remisión si el Harvey-Bradshaw era ≤ 4 puntos. La CU se consideró en remisión si el índice Parcial de Mayo era ≤ 1 punto.

Tabla 4. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn.

1. Estado General	a. Muy bueno 0 b. Regular 1 c. Malo 2 d. Muy malo 3 e. “Terrible” 4
2. Dolor abdominal	a. No 0 b. Ligero 1 c. Moderado 2 d. Intenso 3
3. Número de deposiciones líquidas diarias	Un punto cada deposición líquida
4. Masa abdominal	a. No 0 b. Dudosa 1 c. Definida 2 d. Definida y dolorosa 3
5. Otros síntomas asociados (un punto por cada complicación)	a. Artritis b. Uveítis c. Eritema nodoso/pioderma/aftas bucales d. Fístula/Fisura/Absceso perianal. e. Otras fístulas

Actividad	Puntuación
Leve	5
Moderada	6 – 12
Grave	> 12

Tabla 5. Índice parcial de Mayo para la colitis ulcerosa.

Frecuencia de defecación (subpuntuación de 0 a 3):	<p>0 = número normal de defecaciones del paciente por día</p> <p>1 = 1 a 2 defecaciones más de lo normal por día</p> <p>2 = 3 a 4 defecaciones más de lo normal por día</p> <p>3 = 5 ó más defecaciones más de lo normal por día</p>
Hemorragia rectal (subpuntuación de 0 a 3):	<p>0 = no se observa sangre</p> <p>1 = resto de sangre en las heces menos de la mitad de las veces</p> <p>2 = sangre evidente en las heces la mayor parte del tiempo</p> <p>3 = solo sale sangre</p>
Evaluación global del médico (subpuntuación de 0 a 3):	<p>0 = normal</p> <p>1 = enfermedad leve</p> <p>2 = enfermedad moderada</p> <p>3 = enfermedad grave</p>

Actividad	Puntuación
Leve	2-3
Moderada	4-5
Grave	6-9

7.5 Historia obstétrica.

7.5.1 Edad gestacional al momento del parto

Número de semanas de edad gestacional en el momento del parto.

7.5.2 Embarazo a término.

Aquél en el que el parto ocurre entre las 37 y 41 semanas de edad gestacional.

7.5.3 Tipo de parto.

Se consideraron tres tipos de parto: parto vía vaginal, parto vaginal instrumentado (con ayuda de fórceps, ventosas u otro) y parto por cesárea.

7.5.4 Complicaciones del embarazo.

- *Aborto espontáneo:* expulsión del producto de la concepción fuera del útero materno con un peso ≤ 500 g o cuando la interrupción del embarazo se produce antes de las 22 semanas sin la intervención de circunstancias que interfieran artificialmente en la evolución de la gestación.
- *Aborto terapéutico:* aborto recomendado por el médico.
- *Aborto electivo:* aborto por decisión propia de la paciente.
- *Gestación anembrionaria:* saco embrionario sin embrión.
- *Óbito fetal:* producto de la concepción con un peso mayor de 500 g que presente muerte intrauterina pre o intraparto.
- *Embarazo pretérmino:* embarazo menor de 37 semanas de edad gestacional.
- *Complicaciones obstétricas:* amenaza de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, rotura prolongada de membranas, desprendimiento prematuro de

placenta, placenta previa, pre-eclampsia/eclampsia, polihidramnios, trombocitopenia esencial, infecciones (corioamnionitis, infección urinaria).

7.5.5 Complicaciones del recién nacido.

- *Edad gestacional al nacer:* se consideró un recién nacido a término si la edad gestacional al momento del parto fue ≥ 37 semanas, y un recién nacido pretérmino si la edad gestacional al momento del parto fue < 37 semanas.
- *Peso en gramos:* se consideró que el recién nacido tuvo un peso normal al nacer si éste fue ≥ 2.500 g, se consideró que el recién nacido tuvo un bajo peso al nacer si éste fue < 2.500 g.
- *Necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).*
- *Causa del ingreso en UCI:* complicaciones cardiovasculares, pulmonares, digestivas, neurológicas, infecciosas o derivadas de la prematuridad.
- *Presencia de malformaciones congénitas.*
- *Desarrollo de neoplasias.*
- *Muerte del recién nacido.*

7.6 Evolución del embarazo.

Con la finalidad de evaluar la evolución del embarazo se utilizaron dos variables:

7.6.1 Evolución del embarazo (EE) favorable.

Si la gestación llegó a término sin presentar complicaciones.

7.6.2 Evolución del embarazo (EE) desfavorable.

Si ocurrió alguna complicación del embarazo.

7.7 Resultado neonatal.

Con la finalidad de evaluar las complicaciones del recién nacido, se utilizaron dos variables:

7.7.1 Resultado neonatal (RN) desfavorable.

Si el recién nacido presentó bajo peso al nacer, requirió ingreso en la UCI, presentó malformaciones congénitas, neoplasias o si falleció.

7.7.2 Resultado neonatal (RN) favorable.

Si el recién nacido tuvo un peso normal al nacer y no requirió ingreso en la UCI, no presentó ningún tipo de malformación congénita, neoplasia ni falleció.

7.8 Evolución global del embarazo.

Para evaluar la *EE* y el *RN* se utilizaron dos variables:

7.8.1 Evolución global del embarazo (EGE) favorable.

Si tanto la *EE* como el *RN* fueron favorables.

7.8.2 Evolución global del embarazo (EGE) desfavorable.

En todos los demás casos en los que la *EE* o el *RN* no fueron favorables.

8. Análisis de Datos.

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico dependiendo de si éstas siguieron o no una distribución normal.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Las comparaciones entre medias se realizaron mediante la prueba t de Student para muestras independientes.

Las relaciones entre las variables cualitativas se estudiaron mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) y cuando no se cumplía el supuesto de frecuencia mínima esperada de esta última se le reemplazó por la prueba exacta de Fisher.

Se determinó que una relación era estadísticamente significativa para las comparaciones globales de los tres grupos (*no expuestos*, expuestos a tiopurinas en monoterapia y expuestos a anti-TNF α) si el valor p era $< 0,05$. Si la comparación de variables entre los tres grupos era estadísticamente significativa, se procedió a comparar el grupo *expuesto* con el *no expuesto*. En estos casos se consideró que una relación era estadísticamente significativa si el valor de p era $< 0,025$, después de ajustarlo mediante la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para estimar el efecto de las distintas variables en la *EGE* se utilizó un modelo de regresión logística binaria. Todas las variables que alcanzaron la significación

estadística en el análisis univariante, y las que se consideraron clínicamente relevantes, fueron incluidas en el análisis multivariante. De este modo, en el análisis multivariante, la variable dependiente fue el *EGE* y las variables independientes fueron: el tipo de EII, cirugías por EII previas al embarazo, edad materna al momento de la concepción, consumo de tóxicos durante el embarazo, actividad de la EII durante la etapa preconcepcional, actividad de la EII durante el embarazo, exposición a tiopurinas y exposición a fármacos anti-TNF α .

Para evaluar la interacción estadística entre el tratamiento con tiopurinas y el tratamiento con anti-TNF α se incluyó en el modelo de regresión una variable producto de estas dos variables.

El análisis de la evolución del embarazo se realizó tanto de manera individual para cada embarazo como por paciente, considerando conjuntamente todos sus embarazos.

IV. RESULTADOS

1. Población de estudio.

En el estudio se incluyeron un total de 571 embarazos de 421 mujeres. En total, se incluyeron 253 gestaciones de 213 mujeres en el grupo *expuesto* y 318 gestaciones de 208 mujeres en el grupo *no expuesto*. La edad media de las pacientes al momento del diagnóstico de la EII fue de 25 años. El 53% tenían el diagnóstico de EC y 47% de CU. Las principales características de las pacientes se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características de la población de estudio

Variable	
Edad al diagnóstico de EII, media (rango)	25 (11-40)
Edad al concebir, media (rango)	32 (18-43)
Número de pacientes	421
Tipo de EII, n (%)	
Enfermedad de Crohn	301 (53)
Colitis ulcerosa	269 (47)
Edad materna al concebir mayor de 35 años, n (%)	90 (16)
Consumo de sustancias tóxicas, n (%)	
Tabaco	88 (16)
Alcohol	2 (0,4)
Tabaco y alcohol	2(0,4)
Antecedente de cirugía, n (%)	110 (19)
Actividad de la EII al concebir, n (%)	84 (15)
Actividad de la EII durante el embarazo, n (%)	122 (21)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

2. Características generales de los tres grupos de estudio.

La distribución de las siguientes características fue diferente entre los grupos *A* (tiopurinas en monoterapia), *B* (anti-TNF α) y el grupo *no expuesto* (no expuestos ni a tiopurinas ni a anti-TNF α):

- Tipo de EII.
- Antecedente de cirugía previa por la EII.
- Actividad de la EII en el momento de la concepción.
- Actividad de la EII durante el embarazo

Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en lo que respecta a la edad materna al concebir mayor de 35 años y al antecedente de consumo de sustancias tóxicas.

Las características generales de los grupos de estudio se detallan en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características de los grupos de estudio

Variable	Exposición a tiopurinas (%)	Exposición a anti-TNFα (%)	Grupo <i>no</i> <i>expuesto</i> (%)	P
Tipo de EII				
Enfermedad de Crohn	69,5	81,8	36,5	< 0,001
Colitis ulcerosa	30,5	18,2	63,5	
Edad materna al concebir mayor de 35 años	17,5	14,1	17,4	N.S.
Consumo de sustancias tóxicas	20,9	21,2	12,9	N.S.
Antecedente de cirugía	35,3	40,9	6	< 0,001
Actividad de la EII al concebir	18,8	27,3	9,7	0,001
Actividad de la EII durante el embarazo	24,7	34,8	18,6	0,02

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; N.S.: diferencias estadísticamente no significativas.

3. Antecedente de cirugía por la EII por grupo de estudio.

Las gestaciones del grupo *A* presentaron una mayor frecuencia de antecedente de cirugía abdominal por la EII que las del grupo *no expuesto*. Tras realizar la corrección de Bonferroni se comprobó que esta diferencia era estadísticamente significativa (35,3% vs. 6%, $p < 0,001$). Asimismo, las gestaciones del grupo *B* también presentaron con mayor frecuencia el antecedente de cirugía abdominal previa por la EII que las gestaciones del grupo *no expuesto* (40,9% vs. 6%; $p < 0,001$).

4. Actividad de la EII al momento de la concepción por grupo de estudio.

Al comparar los tres grupos de estudio se observaron diferencias en cuanto al antecedente de actividad de la EII durante la concepción, por lo que procedimos a realizar la comparación entre cada uno de los grupos expuestos, tanto a tiopurinas como a fármacos anti-TNF α , con el grupo *no expuesto*.

Tras realizar la corrección de Bonferroni, encontramos que las gestaciones del grupo *A* tuvieron la EII activa durante la concepción con mayor frecuencia que las del grupo *no expuesto* (18,8%, vs. 9,7%; $p = 0,004$). Igualmente, las gestaciones del grupo *B* presentaron mayor actividad de la EII durante la concepción que las del grupo *no expuesto* (27,3% vs. 9,7%; $p < 0,001$).

5. Actividad de la EII durante el embarazo por grupo de estudio.

La frecuencia de actividad de la EII durante el embarazo fue similar entre las gestaciones del grupo *A* y el grupo *no expuesto* (24,7% vs. 18,6%; $p > 0,05$). Por el contrario, las gestaciones del grupo *B* presentaron una mayor frecuencia de actividad de la EII durante el embarazo que las del grupo *no expuesto* (34,8 vs. 18,6%; $p = 0,004$).

6. Exposición a fármacos por grupo de estudio.

Del total de embarazos del grupo *expuesto*, 29 estuvieron expuestos a fármacos anti-TNF α , 187 a tiopurínicos en monoterapia y 37 a ambos tipos de fármacos.

En el grupo *no expuesto*, 268 gestaciones estuvieron expuestas a 5-ASA y/o corticoides y 50 no estuvieron expuestas a ningún tipo de tratamiento para la EII.

El tipo de fármaco al que estuvo expuesta la madre durante el embarazo en el grupo *expuesto* se detalla en la **tabla 8**.

Tabla 8. Exposición a fármacos por grupo de estudio.

Fármaco	Grupo <i>expuesto</i> = 253 n (%)
Tiopurinas	187 (74)
Azatioprina	169 (91)
Mercaptopurina	18 (9)
Anti-TNFα	29 (11,5)
Infliximab	20 (69)
Adalimumab	9 (31)
Tiopurinas y anti-TNFα	37 (14,5)
Azatioprina + infliximab	28 (76)
Azatioprina + adalimumab	7 (18)
Azatioprina + certolizumab	1 (3)
Mercaptopurina + infliximab	1 (3)
Fármaco	Grupo <i>no expuesto</i> = 318 n (%)
5-aminosalicilatos	240 (75)
Corticoides	6 (2)
5-aminosalicilatos + corticoides	22 (7)
Ninguno	50 (16)

7. Evolución del embarazo.

El porcentaje de *EE* desfavorable fue similar en los tres grupos ($p > 0,05$), como se resume en la **tabla 9**.

Tabla 9. Evolución del embarazo desfavorable en los tres grupos de estudio.

Grupo de estudio	Porcentaje	IC 95%	P
Expuestos a tiopurinas	20,9%	14,7-26,9%	> 0,05
Expuestos a anti-TNF α	30,3%	18,4-42%	
Grupo <i>no expuesto</i>	27,7%	22,5-32,7%	

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

7.1. Complicaciones del embarazo.

Las complicaciones más frecuentes del embarazo fueron el aborto espontáneo y el parto pretérmino.

7.1.1 Aborto espontáneo.

En el grupo *A*, la tasa de aborto espontáneo fue del 8,6%, mientras que en el grupo *B* fue del 9,1% y en el grupo *no expuesto* fue del 12,3%. En cuanto a esta complicación, no se demostraron diferencias entre los tres grupos ($p > 0,05$).

7.1.2 Parto pretérmino.

El porcentaje de parto pretérmino en el grupo *A* fue del 4,3%, en el grupo *B* fue del 6,1% y en el grupo *no expuesto* fue del 9,2%. La frecuencia de esta complicación fue similar en los tres grupos de estudio ($p > 0,05$).

La distribución de las complicaciones del embarazo y parto entre los tres grupos de estudio se resume en la **tabla 10**.

Tabla 10. Complicaciones del embarazo.

Complicaciones	Expuestos a tiopurinas (%)	Expuestos a anti-TNFα (%)	Grupo <i>no expuesto</i> (%)	P
Aborto espontáneo	8,6	9,1	12,3	> 0,05
Parto pretérmino	4,3	6,1	9,2	> 0,05
Abortos electivos	1,1	1,5	1,9	> 0,05
Óbito fetal	0,5	0	0,6	> 0,05
Ruptura prematura de membranas	2,7	1,5	0,3	> 0,05
Infecciones	1,6	3	2,5	> 0,05
Amenza de parto pretérmino	0,5	0	0,6	> 0,05
Placenta previa	1,1	0	0,3	> 0,05
Preeclampsia	0	3	0,3	0,01
Coriamnionitis	0	0	0,3	> 0,05
Trombocitopenia esencial	0	1,5	0	0,023
Polihidramnios	0	0	0,3	> 0,05

8. Resultado neonatal.

El porcentaje de *RN* desfavorable fue diferente entre los tres grupos ($p = 0,03$). Mientras que la tasa de *RN* desfavorable fue similar entre el grupo *B* y el grupo *no expuesto*, ésta fue menor en el grupo *A* en comparación con el grupo *no expuesto*.

Tabla 11. Resultado neonatal desfavorable en los tres grupos de estudio.

Grupo de estudio	Porcentaje	IC 95%	p
Expuestos a tiopurinas	13,9%	8,6-19%	0,03
Expuestos a anti-TNF α	21,2%	10,5-31,8%	
Grupo <i>no expuesto</i>	23,3%	18,4-28%	

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

8.1 Resultado neonatal desfavorable por grupo de estudio.

Dado que al comparar el *RN* desfavorable entre los tres grupos de estudio la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,03$), procedimos a comparar el grupo *A* con el grupo *no expuesto* y, posteriormente, a aplicar la corrección de Bonferroni. Observamos que la frecuencia del *RN* desfavorable en el grupo *A* fue menor que en el grupo *no expuesto* y, tras aplicar la corrección de Bonferroni, apreciamos que esta diferencia fue estadísticamente significativa (13,9% vs. 23,3%; $p = 0,001$, respectivamente). En cambio, la frecuencia de *RN* desfavorable fue similar entre el grupo *B* y el grupo *no expuesto* (21,2% vs. 23,3%, $p > 0,05$, respectivamente).

8.2 Complicaciones neonatales

Las complicaciones neonatales más frecuentes fueron el bajo peso al nacer y el requerimiento de ingreso en la UCI.

8.2.1 Bajo peso al nacer.

El grupo A presentó un 4,2% de recién nacidos con bajo peso al nacer, mientras que el grupo B presentó un 8,5% y el grupo *no expuesto* un 8,9%. La frecuencia de bajo peso al nacer fue similar en los tres grupos de estudio ($p > 0,05$).

8.2.2 Requerimiento de ingreso en la UCI.

El 1,2% de recién nacidos del grupo A requirió ingreso en la UCI. Por otra parte, el 5,1% de los recién nacidos del grupo B y el 2,6% de los del grupo *no expuesto* fueron ingresados en la UCI. No se demostraron diferencias entre los tres grupos en lo que respecta a la necesidad de ingreso en la UCI ($p > 0,05$).

La distribución de las complicaciones en los recién nacidos entre los tres grupos de estudio se encuentran detalladas en la **tabla 12**.

Tabla 12. Complicaciones neonatales.

Complicaciones	Expuestos a tiopurinas (%)	Expuestos a anti-TNFα (%)	Grupo <i>no expuesto</i> (%)	p
Bajo peso al nacer	4,2	8,5	9	> 0,05
Ingreso en UCI	1,2	5,1	2,6	> 0,05
Malformaciones congénitas	0,6	1,7	0,4	> 0,05
Fallecimiento	0	0	0,7	> 0,05

9. Malformaciones congénitas.

No se demostraron diferencias en la presencia de malformaciones congénitas entre los tres grupos de estudio ($p > 0,05$).

Se presentaron tres casos de malformaciones congénitas, una en el grupo expuesto a fármacos tiopurínicos, una el grupo expuesto a fármacos anti-TNF α y otra en el grupo *no expuesto*.

El primer caso fue una Trisomía 21 en el feto de una paciente con EII quiescente, que durante el primer trimestre del embarazo recibió AZA y que finalmente decidió interrumpir la gestación mediante un aborto electivo.

El segundo caso fue un recién nacido con varias malformaciones cardíacas; la madre presentó actividad de la EII durante la concepción y el embarazo, a pesar de recibir tratamiento con ADA.

El tercer caso se trató de una atrofia renal en el recién nacido de una paciente con EII quiescente durante la concepción y todo el embarazo, que fue tratada con 5-ASA y que la paciente decidió suspender durante el embarazo.

Las características de las madres de los niños con malformaciones congénitas se detallan en la **tabla 13**.

Tabla 13. Malformaciones congénitas

Grupo	Malformación	Edad al concebir	Consumo de tóxicos (alcohol/ tabaco)	Tipo de EII	Tratamiento durante el embarazo	Actividad de la EII
Expuesto a tiopurinas	Trisomía 21	25	No/No	EC	AZA (I T)	No
Expuesto a anti-TNFα	Malformación cardiaca	34	No/No	EC	ADA (I-II T) + 5-ASA (I- II-III T)	Sí
Grupo <i>no expuesto</i>	Atrofia renal	29	No/No	EC	5-ASA (suspendido durante el embarazo)	No

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; AZA: azatioprina; ADA: adalimumab; 5-ASA: 5-aminosalicilatos; I T: primer trimestre del embarazo; II T: segundo trimestre del embarazo; III T: tercer trimestre del embarazo

10. Fallecimientos.

Ocurrieron dos fallecimientos en recién nacidos. No se demostraron diferencias en las muertes neonatales entre los tres grupos de estudio ($p > 0,05$).

El primer caso fue de un neonato de 24 semanas de edad gestacional y que falleció por complicaciones derivadas de la prematuridad. La madre tenía una CU, y no tenía antecedentes de consumo de sustancias tóxicas, y la EII permaneció quiescente durante la concepción y el embarazo. Recibió tratamiento con 5-ASA durante la concepción y el primer trimestre, y decidió suspender el tratamiento de forma voluntaria durante el segundo trimestre del embarazo.

El segundo caso fue de un recién nacido de una madre de 37 años al momento de la concepción, con diagnóstico de CU, fumadora antes y durante el embarazo y en tratamiento con 5-ASA durante la concepción y durante los dos primeros trimestres de la gestación. La CU permaneció quiescente durante la concepción y el embarazo. El parto se produjo a través de una cesárea urgente por corioamnionitis, a las 25 semanas de edad gestacional. El recién nacido falleció a las pocas horas del parto por complicaciones derivadas de la prematuridad.

En la **tabla 14** se detallan las características de las muertes neonatales.

Tabla 14. Fallecimiento en recién nacidos

Características	Fallecimiento 1	Fallecimiento 2
Tipo de parto	Vaginal	Cesárea
Edad gestacional (semanas)	24	25
Requerimiento de ingreso en la UCI	Sí	Sí
Causa de muerte	Prematuridad	Prematuridad
Edad materna al concebir	35	37
Consumo de sustancias tóxicas (alcohol/tabaco)	No/No	Sí/Sí
Tipo de EII	CU	CU
Tipo de tratamiento durante el embarazo	5-ASA (I T)	5-ASA (I-II T)
Actividad de la EII	No	No

UCI: unidad de cuidados intensivos; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CU: colitis ulcerosa; I T: primer trimestre del embarazo; II T: segundo trimestre del embarazo; III T: tercer trimestre del embarazo

11. Evolución global del embarazo.

La *EGE* desfavorable fue diferente entre los grupos *A*, *B* y el grupo *no expuesto* y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,03$). El grupo *A* presentó una *EGE* desfavorable en el 21,9% de las gestaciones, el grupo *B* en el 34,8% y el grupo *no expuesto* en el 31,8%.

Tabla 15. Evolución global del embarazo desfavorable en los tres grupos de estudio.

Grupo de estudio	Porcentaje	IC 95%	p
Expuestos a tiopurinas	21,9%	15,7-28%	0,03
Expuestos a anti-TNF α	34,8%	22,5-47%	
Grupo <i>no expuesto</i>	31,8%	26,4-37%	

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

11.1 Evolución global del embarazo desfavorable por grupo de estudio.

Tras aplicar la corrección de Bonferroni, se determinó que el porcentaje de *EGE* desfavorable fue similar entre el grupo *B* y el grupo *no expuesto* ($p > 0,05$). Sin embargo, la *EGE* desfavorable fue significativamente menor entre las gestaciones expuestas a tiopurinas que entre las no expuestas (21,9% vs. 31,8%; $p = 0,01$, respectivamente).

11.2 Evolución global del embarazo en las gestaciones expuestas a fármacos anti-TNF α .

Hubo un total de 66 gestaciones expuestas a fármacos anti-TNF α , de las cuales en un porcentaje considerable de gestaciones las madres abandonaron el tratamiento en distintos trimestres del embarazo, como se resume en la **tabla 16**.

Tabla 16. Suspensión del tratamiento con anti-TNF α y Evolución global del embarazo.

Momento de abandono del tratamiento con fármacos anti-TNFα	Evolución global del embarazo desfavorable	
	Frecuencia	Porcentaje
Periodo preconcepcional	14	21%
Primer trimestre del embarazo	13	20%
Segundo trimestre del embarazo	19	29%
Tercer trimestre del embarazo	20	30%

Las gestaciones en las que el tratamiento con anti-TNF α fue suspendido durante el primer trimestre del embarazo presentaron una mayor frecuencia de *EGE* desfavorable en comparación con aquellas gestaciones en las que el tratamiento con anti-TNF α se continuó durante los tres trimestres del embarazo (69% vs. 25%, $p < 0,01$). Asimismo, presentaron una mayor frecuencia de actividad de la EII durante el embarazo (39% vs. 25%, $p > 0,05$) y de aborto espontáneo (46% vs. 0%, $p = 0,001$).

La *EGE* desfavorable fue similar entre las gestaciones en las cuales se suspendió el tratamiento con fármacos anti-TNF α durante el segundo trimestre del embarazo y aquellas que continuaron con el tratamiento durante el tercer trimestre (31,6% vs. 25%, $p > 0,05$).

11.3 Evolución global del embarazo en gestaciones expuestas a anti-TNF α en monoterapia vs. tratamiento combinado.

En un subanálisis, las gestaciones expuestas a anti-TNF α en monoterapia presentaron un mayor porcentaje de *EGE* desfavorable que aquellas gestaciones expuestas al tratamiento combinado con anti-TNF α y tiopurinas (48,3% vs. 24,3%, $p=0,04$), así como una mayor frecuencia de parto pretérmino (16% vs. 0%, $p=0,02$).

Las complicaciones del embarazo y las complicaciones neonatales en estos subgrupos se detallan en la **tabla 17**.

Tabla 17. Complicaciones del embarazo y neonatales en gestaciones expuestas a anti-TNF α en monoterapia vs. tratamiento combinado.

Complicaciones	Expuestos a anti-TNF α en monoterapia (%)	Expuestos a anti-TNF α + tiopurinas (%)	p
Aborto	13,8	5,4	0,24
Parto pretérmino	16	0	0,02
Bajo peso al nacer	16	2,9	0,15
Ingreso en UCI	16	2,9	0,57
Malformaciones	4	0	0,42
Fallecimiento	0	0	-

UCI: unidad de cuidados intensivos.

12. Tipo de parto.

12.1 Parto por cesárea.

La frecuencia de parto por cesárea fue claramente mayor en el grupo *B* que en el grupo *no expuesto*, mientras que el grupo *A* presentó una menor frecuencia de cesáreas que el grupo *no expuesto*.

Tabla 18. Parto por cesárea en los tres grupos de estudio.

Tipo de parto	Expuestos a tiopurinas (%)	Expuestos a anti-TNFα (%)	Grupo <i>no expuesto</i> (%)	p
Cesáreas	15,5	49,2	26,5	<0,001

12.1.1 Parto por cesárea por grupo de estudio.

Tras aplicar la corrección de Bonferroni observamos que existió una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de cesáreas entre el grupo *A* y el grupo *no expuesto* (15,5% vs. 26,5%; $p = 0,001$). Asimismo, la frecuencia de parto por cesárea fue diferente entre el grupo *B* y el *no expuesto* (49,2% vs. 26,5%; $p = 0,009$).

12.2 Parto instrumentado.

La frecuencia de parto instrumentado fue similar en los tres grupos de estudio ($p > 0,05$)

Tabla 19. Parto instrumentado en los tres grupos de estudio.

Tipo de parto	Expuestos a tiopurinas (%)	Expuestos a anti-TNFα (%)	Grupo <i>no expuesto</i> (%)	P
Parto instrumentado	5,4	8,5	5,1	> 0,05

13. Actividad de la EII en la población de estudio.

13.1 Actividad de la EII durante la concepción.

En el 15% de los embarazos la madre presentó actividad de la EII en algún momento durante los 3 meses previos a la concepción, de los cuales el 81% tuvieron actividad leve y el 19% moderada.

13.2 Actividad de la EII durante el embarazo.

El 21% de las gestaciones se desarrollaron con EII activa en al menos un trimestre del embarazo. La distribución de la gravedad de la actividad de la EII se detalla en la **tabla 20**.

Tabla 20. Actividad de la EII en la población de estudio por trimestres del embarazo

Trimestres del embarazo	Actividad leve de la EII (%)	Actividad moderada de la EII (%)	Actividad grave de la EII (%)
Primer trimestre	77	23	0
Segundo trimestre	80	20	0
Tercer trimestre	76	24	0

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

14. Evolución global del embarazo y actividad de la EII.

La frecuencia de *EGE* desfavorable fue similar entre las gestaciones de pacientes con EII quiescente y las de pacientes con enfermedad activa (28% vs.27%, $p > 0,05$, respectivamente).

La *EGE* según la actividad de la EII en cada trimestre del embarazo se describe en las **tablas 21, 22 y 23**.

Tabla 21. Evolución global del embarazo y actividad de la EII durante el primer trimestre del embarazo.

Actividad de la EII durante el primer trimestre del embarazo	<i>EGE</i> favorable (%)	<i>EGE</i> desfavorable (%)
Quiescente	84	82
Leve	13	12
Moderada	3	6
Grave	0	0

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; *EGE*: Evolución global del embarazo

Tabla 22. Evolución global del embarazo y actividad de la EII durante el segundo trimestre del embarazo.

Actividad de la EII durante el segundo trimestre del embarazo	<i>EGE</i> favorable (%)	<i>EGE</i> desfavorable (%)
Quiescente	85	86
Leve	13	10
Moderada	3	4
Grave	0	0

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; *EGE*: Evolución global del embarazo

Tabla 23. Evolución global del embarazo y actividad de la EII durante el tercer trimestre del embarazo.

Actividad de la EII durante el tercer trimestre del embarazo	<i>EGE</i> favorable (%)	<i>EGE</i> desfavorable (%)
Quiescente	87	89
Leve	11	8
Moderada	3	4
Grave	0	0

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; *EGE*: Evolución global del embarazo

15. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante, el tratamiento con tiopurinas fue el único factor predictor de *EGE* favorable (OR = 0,6, IC 95% = 0,4-0,9; p = 0,02), mientras que la edad materna al concebir mayor 35 años fue el único factor predictor de *EGE* desfavorable (OR = 1,67, IC 95% = 1,03-2,7; p = 0,038).

El tratamiento con fármacos anti-TNF α no se asoció con una *EGE* desfavorable. No existió asociación entre *EGE* desfavorable y el tratamiento combinado con anti-TNF α más tiopurinas.

Asimismo, el tipo de EII, el antecedente de consumo de sustancias tóxicas (alcohol o tabaco), el antecedente de cirugía abdominal previa por causa de la EII, la actividad de la EII al momento de la concepción, y la actividad de la EII durante el embarazo tampoco se asociaron con una *EGE* desfavorable (**tabla 24**).

Tabla 24. Análisis multivariante de la Evolución global del embarazo desfavorable.

Variables	OR	IC 95%	P
Edad materna al concebir mayor de 35 años	1,67	1,03-2,7	0,038
Tipo de EII	1,2	0,74-1,81	> 0,05
Antecedente de consumo de sustancias tóxicas	1,02	0,5-1,8	> 0,05
Antecedente de cirugía previa por la EII	1	0,53-1,7	> 0,05
Actividad de la EII al concebir	1,2	0,65-2	> 0,05
Actividad de la EII durante el embarazo	0,8	0,5-1,5	> 0,05
Tratamiento con tiopurinas	0,6	0,4-0,9	0,02
Tratamiento con anti-TNFα	1,62	0,92-2,87	> 0,05
Tratamiento combinado con tiopurinas + anti-TNFα	1,8	0,6-5,8	> 0,05

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

V. DISCUSIÓN

El pico de incidencia de la EII ocurre en el periodo de máxima fertilidad de las mujeres, por lo que muchas de ellas tendrán que hacer frente a decisiones difíciles acerca del tratamiento de su enfermedad durante el embarazo⁵⁴. Existe una importante preocupación en las pacientes y en sus parejas sobre el efecto que los fármacos utilizados para tratar la EII pudieran tener en el feto⁵³. Dada la gran prevalencia en el uso de tiopurínicos y anti-TNF α para el tratamiento de la EII, llegado el momento, se debe tomar una decisión consensuada entre las pacientes, sus parejas y los médicos que las atienden, sobre si continuar o no con este tratamiento durante el embarazo.

El papel del médico es aconsejar a las pacientes sobre la seguridad de continuar con los fármacos tiopurínicos y/o anti-TNF α durante el embarazo, teniendo en cuenta que las mujeres con actividad de la EII durante la gestación presentan mayor riesgo de complicaciones del embarazo, como parto pretérmino o bajo peso al nacer y, además, que el suspender el tratamiento de la EII antes o durante el embarazo, aumenta significativamente el riesgo de padecer un brote de la enfermedad durante la gestación⁵².
^{74, 77-81, 140}. Por todo ello, antes de tomar una decisión sobre suspender o continuar con el tratamiento durante el embarazo, se tienen que sopesar los riesgos y beneficios.

Es muy importante, además, tener en cuenta que un relevante número de mujeres no sabe que ha quedado embarazada hasta la sexta u octava semana de gestación, tiempo en el cual la organogénesis del embrión está prácticamente completada, por lo tanto, el momento adecuado para discutir el tratamiento médico de la enfermedad durante el embarazo, así como sus posibles riesgos y beneficios, es antes de la concepción¹⁴¹.

En nuestro estudio, se evaluó la seguridad del uso de los fármacos tiopurínicos y anti-TNF α durante la gestación en pacientes con EII. Nuestros resultados sugieren que el uso de tiopurinas y fármacos anti-TNF α durante el embarazo no incrementa el riesgo de complicaciones del embarazo ni neonatales.

1. Tiopurinas.

La experiencia que existe con el uso de tiopurinas durante el embarazo en pacientes con EII es contradictoria. Existe preocupación acerca del uso de estos fármacos durante la gestación, debido a la posibilidad de que atraviesen la barrera placentaria y el teórico efecto que podrían tener en el desarrollo del feto^{89, 100, 110}. Tanto AZA como MP son considerados fármacos de categoría D por la FDA⁸⁷. Si bien algunos estudios en animales sugieren que las tiopurinas son potencialmente teratogénicas¹⁰⁴, los datos existentes en humanos no sugieren la posibilidad de teratogénesis, por lo que la seguridad del uso de estos fármacos durante la gestación es controvertida.

1.1 Complicaciones del embarazo en el grupo expuesto a tiopurinas.

1.1.1 Aborto espontáneo.

En nuestro estudio, la tasa de aborto espontáneo en el grupo *expuesto* y *no expuesto* fue similar a la de la población general⁷⁶.

Entre las gestaciones expuestas a tiopurinas, la frecuencia de aborto espontáneo fue del 8,6% frente al 12,3% de las gestaciones del grupo *no expuesto*. Si bien se apreció una tendencia a una menor frecuencia de aborto espontáneo entre las

gestaciones expuestas a tiopurinas, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Una tendencia similar describieron Coelho et al.¹¹¹, quienes estudiaron a 86 mujeres con EII de la cohorte CESAME que estuvieron expuestas a tiopurinas durante el embarazo, y las compararon con controles que estuvieron expuestas a otros tratamientos para la EII distintos a las tiopurinas o que no recibieron ningún tratamiento durante el embarazo. Las pacientes expuestas a tiopurinas presentaron una menor frecuencia de abortos que las pacientes que no estuvieron expuestas a ningún tratamiento durante el embarazo (36% vs. 40%) y, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, esto podría haber sido debido al pequeño tamaño de la muestra.

1.1.2 Parto pretérmino.

La frecuencia de parto pretérmino fue similar entre los grupos *expuesto* y *no expuesto*, en concordancia con los resultados de otros estudios^{109, 112, 113, 142-145}.

Se apreció una menor tendencia al parto pretérmino entre las gestaciones del grupo expuesto a tiopurinas en comparación con el grupo *no expuesto* (4,8% vs. 9,2%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, en el grupo expuesto a tiopurinas, la tasa de parto pretérmino fue menor que la de la población general (10%)¹⁴⁶, mientras que en el grupo *no expuesto*, fue similar.

Goldstein et al.¹⁴⁷ publicaron un estudio con 189 mujeres que tomaron AZA durante el embarazo y las compararon con un grupo control. Observaron que se presentó un mayor porcentaje de parto pretérmino y de neonatos con bajo peso al nacer en el grupo de mujeres expuestas a AZA durante la gestación. Sin embargo, en este estudio no se tuvo en cuenta la actividad de la EII, la cual ejerce una importante influencia en la

evolución de la gestación y en la aparición de las posibles complicaciones del embarazo y del recién nacido.

Cleary et al.¹⁴⁸ utilizaron el utilizaron el *Swedish Medical Birth Register* para identificar a 476 mujeres expuestas a AZA durante la gestación, de las cuales 300 estaban diagnosticadas de EII. Los autores observaron un mayor riesgo de parto pretérmino entre las mujeres con diagnóstico de EII expuestas a AZA en comparación con las mujeres con diagnóstico de EII que no recibían este fármaco (OR = 1,57; IC 95% = 1,13-2,19). Asimismo, apreciaron un incremento en el riesgo de bajo peso al nacer en los neonatos del grupo expuesto a AZA (OR = 1,37; IC 95% = 0,99-2,01). No obstante, esta asociación entre el mayor riesgo de parto pretérmino y la exposición a AZA se presta a confusión debido a que no se pudo determinar si la mayor frecuencia de parto pretérmino en las gestaciones expuestas a AZA, y consecuentemente la mayor frecuencia de bajo peso al nacer, se debió a la exposición al fármaco o a que los partos tuvieron que ser inducidos prematuramente debido a la gravedad de la EII de las madres.

Norgard et al.⁷⁷ estudiaron el riesgo de complicaciones del embarazo en una cohorte nacional danesa en la que se incluyeron a recién nacidos de madres con EC. En el mencionado estudio, los autores concluyeron que el riesgo de parto pretérmino fue mayor en los casos en los que la madre estuvo expuesta a tiopurinas durante el embarazo. No obstante, este estudio presenta un probable sesgo de confusión por indicación, puesto que es sabido que una mayor actividad de la EII se asocia con un mayor riesgo de presentar parto pretérmino, y es probable que las tiopurinas sean prescritas a mujeres con EII más grave⁸⁵.

1.2 Complicaciones neonatales en el grupo expuesto a tiopurinas.

1.2.1 Bajo peso al nacer.

La frecuencia de bajo peso al nacer en la población general española es de aproximadamente el 8%¹⁴⁹. Según nuestros resultados, los recién nacidos de madres expuestas a tiopurinas durante el embarazo mostraron una menor frecuencia de bajo peso al nacer (4,2%) que los recién nacidos del grupo *no expuesto* (8,9%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Asimismo, la frecuencia de bajo peso al nacer en los recién nacidos expuestos a tiopurinas fue menor que la de la población general. Nuestros hallazgos están en la misma línea que otros estudios en los que no se ha descrito un incremento en el riesgo de bajo peso al nacer en neonatos expuestos a tiopurinas^{109, 112, 113, 142-145}.

1.2.2 Malformaciones congénitas

Los resultados de nuestro estudio coinciden con los publicados por otros autores en los que no se ha demostrado que exista un incremento significativo en el riesgo de malformaciones congénitas en neonatos después de la exposición fetal a tiopurinas^{111, 112, 147, 148}. Además, los recién nacidos expuestos a tiopurinas durante el embarazo presentaron una menor frecuencia de malformaciones congénitas que el 1% descrito en la población general española¹⁵⁰.

En un reciente estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó a más de 1.052 pacientes con EII embarazadas, 324 de las cuales estuvieron expuestas a tiopurinas, no se demostró asociación entre el tratamiento con tiopurinas durante el embarazo y la presencia de malformaciones congénitas en el recién nacido¹⁵¹.

Como excepción, Norgard et al.⁷⁷ concluyeron que el riesgo de malformaciones congénitas era mayor en los recién nacidos de mujeres expuestas a tiopurinas durante el embarazo que en los controles. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que los resultados del estudio no parecen apoyar las conclusiones de los autores.

Después de analizar el *Swedish Medical Birth Register*, Cleary et al¹⁴⁸ describieron un 6,2% de malformaciones congénitas en los recién nacidos de las madres expuestas a tiopurinas, en comparación con el 4,7% de todos los neonatos nacidos incluidos en el registro (OR = 1,41; IC 95%: 0,98-2,04), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, los autores encontraron una asociación entre la exposición a tiopurinas durante la gestación y la mayor probabilidad de los neonatos de presentar defectos del septum auricular o ventricular (OR = 3,18; IC 95%: 1,45-6,04). No obstante, en este estudio, los autores no pudieron determinar si la mayor probabilidad de presentar estas malformaciones congénitas se debió a la exposición a AZA o a la gravedad de la enfermedad materna.

1.3 Evolución global del embarazo en el grupo expuesto a tiopurinas.

En nuestro estudio, tanto el *RN* desfavorable como la *EGE* desfavorable fueron significativamente menores en el grupo de gestaciones expuestas a tiopurinas que en el grupo *no expuesto*. Esto podría explicarse por la menor frecuencia de complicaciones del embarazo y neonatales, tales como aborto espontáneo, parto pretérmino, bajo peso al nacer o requerimiento de ingreso en la UCI, que presentaron las gestaciones expuestas a fármacos tiopurínicos.

En el análisis multivariante de nuestro estudio, el tratamiento con tiopurinas fue la única variable predictora asociada a una *EGE* favorable. Éste es un hallazgo muy relevante, ya que demuestra que el tratamiento con tiopurinas no se asocia a un incremento en el riesgo de complicaciones del embarazo ni del recién nacido, sino, incluso, a lo contrario.

Desafortunadamente, no podemos encontrar una explicación para dicho efecto. Dado que la mayoría de pacientes no presentó actividad de la EII durante el embarazo, no podemos atribuir la *EGE* favorable que presentaron las gestaciones expuestas a tiopurinas al hecho de que las madres tuvieran un mejor control de la actividad de la enfermedad. Probablemente existan algunas variables que no se pueden medir en un estudio retrospectivo, como por ejemplo el estado nutricional de las madres, y que podrían explicar estos resultados.

En resumen, a pesar de que AZA y MP son fármacos considerados categoría D por la FDA, los datos disponibles, incluyendo nuestro estudio, sugieren que estos fármacos son seguros y bien tolerados durante el embarazo⁸⁷.

1.4 Exposición fetal a tiopurinas.

Se ha descrito que la concentración placentaria de AZA es aproximadamente un 75% del nivel de dicho fármaco detectado en la sangre materna, mientras que en el cordón umbilical del feto, la concentración de AZA es de entre 1-5% del nivel detectado en la sangre materna¹⁵². De esta forma, la placenta parece comportarse como una importante barrera que impide el paso de tiopurinas al feto.

Aunque AZA cruza la placenta, la ausencia de la enzima involucrada en el metabolismo de las tiopurinas en el hígado fetal, que es inmaduro, parece proteger al feto de los potenciales efectos secundarios del fármaco, sobre todo en el crucial periodo de la organogénesis^{124, 140}.

En líneas generales, si la EII de una paciente está bien controlada con tiopurinas, después de una discusión con la paciente y su pareja, parece razonable decidir continuar con el tratamiento durante el embarazo, especialmente si se tiene en cuenta que los pacientes con EII que suspenden las tiopurinas presentan un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad y que la actividad de la EII podría tener efectos más deletéreos en el desarrollo del embarazo y del recién nacido que el potencial riesgo de continuar tomando estos fármacos^{153, 154}. Además, es importante recordar que existen pocas alternativas a las tiopurinas para el control de la EII corticorresistente.

No obstante, a pesar de lo expuesto anteriormente, no parece recomendable iniciar el tratamiento con tiopurinas durante el embarazo, dado que la madre se expone al riesgo de presentar complicaciones precoces (fundamentalmente pancreatitis y leucopenia) inducidas por estos fármacos¹⁴⁰.

1.5 Efectos de las tiopurinas en los neonatos.

Angelberger et al.¹⁵³ estudiaron a 15 recién nacidos expuestos a AZA durante el embarazo y la lactancia e hicieron un seguimiento de los niños durante una media de 3 años. A los niños se les administraron las vacunas correspondientes según el calendario de vacunación. Ningún niño presentó complicaciones relacionadas con las vacunas. Durante el seguimiento, solamente se encontró una mayor frecuencia de catarro común

y de conjuntivitis en los niños expuestos a tiopurinas durante el embarazo y la lactancia en comparación con los no expuestos. No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La seguridad de la administración de vacunas en los recién nacidos expuestos a tiopurinas durante el embarazo y la lactancia no es bien conocida. Existe la posibilidad de que estos niños presenten una respuesta inadecuada a las vacunas y puedan desarrollar enfermedades si son vacunados con virus vivos atenuados, riesgo que sería mayor si la vacunación ocurre durante el periodo de lactancia materna¹⁴¹. Se requieren más estudios en un mayor número de pacientes para determinar los efectos de los fármacos tiopurínicos en los niños expuestos a éstos durante la gestación y lactancia.

2. Fármacos anti-TNF α .

Existe poca experiencia con el uso de fármacos anti-TNF α para el tratamiento de la EII durante el embarazo. Los tres fármacos anti-TNF α son considerados categoría B de la FDA y por esa razón su uso es considerado seguro durante el embarazo^{87, 154}.

2.1 Complicaciones del embarazo en el grupo expuesto a fármacos anti-TNF α .

2.1.1 Aborto espontáneo.

En nuestro estudio, las gestaciones expuestas a anti-TNF α (ya fuera en monoterapia o en asociación con tiopurinas) presentaron una tasa de aborto espontáneo similar a la de las gestaciones del grupo *no expuesto*.

Estos hallazgos, concuerdan con los obtenidos por Schnitzler et al.¹⁵⁵, que analizaron 42 gestaciones de pacientes con EII expuestas a anti-TNF α (35 a IFX y 7 a ADA) y las compararon con un grupo de gestaciones de pacientes con EII no expuestas a anti-TNF α y con otro grupo de gestaciones de pacientes sanas. Los autores no encontraron diferencias entre la tasa de aborto en embarazos de pacientes expuestas a anti-TNF α y en la de las pacientes no expuestas a estos fármacos (21% vs. 15%, $p = 0,07$); tampoco entre el porcentaje de aborto en los embarazos expuestos a anti-TNF α y en los embarazos del grupo de pacientes sanas (21% vs. 14%, $p = 0,42$).

Aunque la frecuencia de aborto espontáneo en el estudio de Schnitzler et al.¹⁵⁵ fue superior a la nuestra (21% vs. 9,1%), los resultados de otros estudios apoyan una frecuencia de aborto espontáneo similar a la de nuestra serie y, al igual que nuestro estudio, tampoco han encontrado diferencias en la frecuencia de aborto espontáneo entre pacientes expuestas a fármacos anti-TNF α y las no expuestas^{151, 156, 157}.

2.1.2 Parto pretérmino.

En el 6,8% de los embarazos expuestos a fármacos anti-TNF α la gestación finalizó antes de la semana 37 de edad gestacional. Esta cifra es similar a la frecuencia de parto pretérmino en el grupo *no expuesto* (9,2%).

Nuestros resultados son similares a los publicados por Mahadevan et al.¹⁵¹, que estudiaron 1.052 mujeres con diagnóstico de EII, de las cuales 102 estuvieron expuestas a fármacos anti-TNF α y 59 a la combinación de fármacos anti-TNF α y tiopurinas. En ese estudio, no se encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de aborto espontáneo, parto pretérmino ni malformaciones congénitas entre las gestaciones

expuestas a anti-TNF α y las no expuestas, incluso después de ajustar los resultados a la actividad de la EII.

En contraposición a nuestros resultados, Schnitzler et al¹⁵⁵. describieron una mayor tasa de parto pretérmino en los recién nacidos de mujeres expuestas a fármacos anti-TNF α en comparación con los recién nacidos del grupo control (25% vs. 6%, $p = 0,02$). Según los autores, estos datos confirman que la EII por sí misma condiciona un mayor riesgo de complicaciones del embarazo, aunque no detallan el grado de actividad de la EII en las madres de estos recién nacidos, lo que podría haber influido en el mayor riesgo de parto pretérmino descrito.

2.2 Complicaciones neonatales en el grupo expuesto a fármacos anti-TNF α .

2.2.1 Bajo peso al nacer.

El 8,5% de los recién nacidos de pacientes expuestas a fármacos anti-TNF α presentaron un peso al nacer < 2.500 g. Esta cifra fue similar al porcentaje de bajo peso al nacer entre los recién nacidos del grupo *no expuesto*.

Distintos estudios coinciden con nuestros resultados, ya que no han encontrado diferencias significativas entre el bajo peso al nacer de los neonatos de pacientes con EII expuestos a fármacos anti-TNF α durante el embarazo y los neonatos de pacientes no expuestos a dicho grupo de fármacos^{151, 155-157}.

2.2.2 Malformaciones congénitas.

La frecuencia de malformaciones congénitas en los recién nacidos del grupo expuesto a anti-TNF α fue similar a la del grupo *no expuesto* (1,7% vs. 0,4%). Además,

la tasa de malformaciones congénitas en el grupo *expuesto* fue similar al 1% descrito en la población general¹⁵⁰. Estos resultados apoyan los escasos estudios publicados por otros autores, en los que no se ha demostrado que exista un incremento significativo del riesgo de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres con EII que hayan estado expuestos a fármacos anti-TNF α durante el embarazo^{151, 155, 157}.

El registro TREAT (*Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool*) es un registro prospectivo de pacientes con EC. De un total de 5.807 pacientes incluidos, cuyo seguimiento se realizó durante 1,9 años, se produjeron 66 embarazos, de los cuales 36 estuvieron expuestos a IFX. No se registraron malformaciones fetales en ninguno de estos embarazos. Por otra parte, la frecuencia de abortos y de complicaciones neonatales fue similar entre las pacientes tratadas con IFX y las que no estuvieron expuestas a dicho fármaco¹⁵⁶.

Recientemente se ha publicado una actualización del registro TREAT que incluye a 6.273 pacientes, cuyo seguimiento se ha realizado durante una media de 5,2 años. De un total de 217 embarazos, 75 estuvieron expuestos a IFX. Los autores no encontraron asociación entre la exposición a IFX durante el embarazo y un mayor riesgo de malformaciones congénitas fetales¹⁵⁸.

2.3 Evolución global del embarazo en el grupo expuesto a fármacos anti-TNF α .

En el análisis univariante de nuestro estudio se observó un mayor riesgo de *EGE* desfavorable en los embarazos de pacientes expuestas a fármacos anti-TNF α . Después de realizar el subanálisis del total de embarazos expuestos a anti-TNF α (ya sea en monoterapia o en tratamiento combinado con tiopurinas), se observó que los embarazos

expuestos a fármacos anti-TNF α en monoterapia presentaron un mayor porcentaje de *EGE* desfavorable (48,3% vs. 24,3%, $p = 0,04$) que los expuestos a tratamiento combinado. Esto podría explicarse por el hecho de que las gestaciones expuestas a anti-TNF α en monoterapia presentaron una mayor frecuencia de parto pretérmino que las gestaciones expuestas al tratamiento combinado (16% vs. 0%, $p = 0,02$). Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela debido al pequeño tamaño muestral de las gestaciones expuestas a fármacos anti-TNF α en monoterapia (solamente 29 gestaciones).

No obstante, estos hallazgos no se confirmaron en el análisis multivariante, en el que el tratamiento con tiopurinas en monoterapia, con anti-TNF α en monoterapia o el tratamiento combinado con tiopurinas más anti-TNF α no se asociaron con un mayor riesgo de complicaciones en el embarazo ni neonatales. Este hallazgo concuerda con los datos publicados de otros estudios^{156, 159, 160}.

2.4 Exposición fetal a fármacos anti-TNF α .

Tanto IFX como ADA son IgG1 y requieren transporte activo desde la madre hacia el feto a través de la barrera placentaria. Este transporte está mediado por receptores Fc neonatales, que se expresan en el sincitiotrofoblasto de la superficie placentaria. Las IgG maternas se unen a los receptores Fc, tras lo cual son transportadas a través de transcitosis hacia la circulación fetal¹⁶¹. El receptor Fc aparece en el feto en el segundo y, sobre todo, en el tercer trimestre del embarazo¹²⁴.

Estos hallazgos sugieren que las pacientes embarazadas deberían evitar el tratamiento con fármacos anti-TNF α después de la semana 30 de gestación con el fin de

evitar la exposición fetal, aunque no se conoce si esta estrategia disminuye el riesgo de complicaciones futuras en los recién nacidos¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Es importante señalar que la suspensión del tratamiento con fármacos anti-TNF α se asocia a un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad luminal (50%) y sobre todo perianal (70%), por lo que es importante sopesar el riesgo frente al beneficio de continuar con el tratamiento anti-TNF α con la finalidad de evitar un brote de la EII^{165, 166}. Incluso, si fuera necesario por la aparición de un brote de la EII, se ha sugerido que se puede plantear utilizar corticoides como puente para controlar la actividad hasta el momento del parto¹⁶²⁻¹⁶⁴.

En nuestro estudio, las pacientes que suspendieron el tratamiento con fármacos anti-TNF α durante el primer trimestre del embarazo presentaron una mayor frecuencia de *EGE* desfavorable en comparación con aquellas gestaciones en las que el tratamiento con anti-TNF α continuó durante los tres trimestres del embarazo (69% vs. 25%, $p < 0,01$). Asimismo, presentaron una mayor frecuencia de aborto espontáneo (46% vs. 0%, $p = 0,001$) y de actividad de la EII durante el embarazo (39% vs. 25%, $p > 0,05$), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

En cambio, la *EGE* desfavorable fue similar entre las gestaciones en las cuales se suspendió el tratamiento con fármacos anti-TNF α durante el segundo trimestre del embarazo y aquéllas que continuaron con el tratamiento durante el tercer trimestre.

Zelinkova et al.¹⁶⁷ publicaron un estudio prospectivo que incluyó 31 gestaciones expuestas a anti-TNF α (18 expuestas a IFX, 13 a ADA). Se midieron, además, los

niveles de anti-TNF α en el cordón umbilical de los recién nacidos expuestos. El 71% de las pacientes expuestas a IFX y el 100% de las expuestas a ADA suspendieron el tratamiento después de la semana 30 de gestación. El nivel de anti-TNF α en el cordón umbilical fue significativamente menor en los neonatos cuyas madres suspendieron el tratamiento con anti-TNF α a 10 semanas o más del parto en comparación con las que siguieron recibiendo el tratamiento hasta el final del embarazo. Los autores concluyeron no solo que la suspensión del tratamiento durante el segundo trimestre del embarazo es seguro para la madre en términos de control de la actividad de la EII, ya que la enfermedad se mantuvo quiescente al suspender el tratamiento, sino que, además, dicha estrategia ayuda a disminuir la exposición del recién nacido al fármaco¹⁶⁷.

Nuestros resultados apoyan la recomendación de no suspender el tratamiento con fármacos anti-TNF α al menos hasta el segundo trimestre de gestación, a fin de evitar que la actividad de la EII incremente el riesgo de complicaciones del embarazo.

Por tanto, los limitados datos clínicos disponibles, incluyendo nuestro estudio, sugieren que la acción beneficiosa de los fármacos anti-TNF α de inducir y mantener la remisión de la EII en pacientes embarazadas podría compensar el teórico riesgo de la exposición del feto a estos fármacos¹⁶⁸.

2.5 Efectos de los fármacos anti-TNF α en los neonatos.

No se han publicado datos acerca de la existencia de complicaciones en el recién nacido después de la exposición a fármacos anti-TNF α en el tercer trimestre del embarazo, con la excepción de un caso de infección grave tras la vacunación del recién nacido con la vacuna BCG¹⁶⁹.

En un caso recientemente publicado se detectaron niveles terapéuticos de IFX en el recién nacido de una madre expuesta a dicho fármaco hasta la semana 31 de gestación. Los niveles de IFX permanecieron en rango terapéutico en la sangre del niño hasta la semana 16 después del nacimiento, aunque no se volvieron a medir hasta la semana 28 después del parto¹⁷⁰.

Dado que IFX puede ser detectado en la sangre del recién nacido durante varios meses después del parto, se recomienda retrasar la vacunación del recién nacido con virus vivos atenuados al menos durante seis meses^{86, 167}.

En un estudio que incluyó a 4 neonatos expuestos a IFX hasta la semana 30 de gestación se observó que, en el momento del parto, 3 de ellos presentaron niveles de IFX en el cordón umbilical que excedían los niveles del fármaco en la sangre periférica de sus madres. Los niños se desarrollaron con normalidad y sin presentar signos de infección o de reacciones alérgicas. Además presentaron valores normales de títulos de anticuerpos después de recibir sus vacunas de rutina¹⁷¹.

Aunque no se detectaron complicaciones a corto plazo en ninguno de estos niños, se debe tener en cuenta que al administrar estos fármacos a pacientes embarazadas los fetos podrían estar expuestos a niveles terapéuticos de anticuerpos monoclonales y que todavía no se conocen las consecuencias de este hecho a largo plazo en el desarrollo del sistema inmune del niño.

3. Tipo de parto.

Según nuestros resultados, las gestaciones expuestas a fármacos anti-TNF α tuvieron una mayor frecuencia de parto por cesárea que las gestaciones del grupo expuesto a tiopurinas y las del grupo *no expuesto* (49%, 15,5% y 26,5%, respectivamente).

Durante la recolección de datos no se consiguió obtener información sobre cuál fue la indicación del parto por cesárea en las mujeres que parieron por dicha vía. No obstante, es probable que la indicación de la mayoría de cesáreas fuera por causas eminentemente obstétricas y no por complicaciones de la EII, dada la baja frecuencia de actividad de la EII entre las pacientes. Además, en la gran mayoría de pacientes que presentaron actividad de la EII durante el embarazo, la ésta fue leve.

La frecuencia de parto por cesárea en el grupo *no expuesto* fue similar a la de la población general española (25%)¹⁴⁹. Por otra parte, la frecuencia de parto por cesárea en el grupo expuesto a fármacos anti-TNF α fue claramente superior a la de la población general y a la del grupo expuesto a tiopurinas. Esto podría explicarse por el hecho de que existieron más pacientes con enfermedad perianal entre las pacientes expuestas a anti-TNF α que en las pacientes expuestas a tiopurinas en monoterapia y, aunque la decisión de realizar una cesárea en pacientes con EII debe ceñirse estrictamente a que existan indicaciones obstétricas, con la excepción de las pacientes con EC y enfermedad perianal activa al momento del parto, el temor al daño que se podría producir en la zona perianal debido a la realización de la episiotomía podría haber influido en la decisión de optar por un parto por cesárea¹⁷².

4. Actividad de la EII

En nuestro estudio, la frecuencia de *EGE* desfavorable fue similar entre las gestaciones de pacientes con EII quiescente y las de pacientes con actividad de la enfermedad. Esto podría explicarse por el alto porcentaje de remisión de la enfermedad en nuestras pacientes (85% durante la concepción y 77% durante el embarazo) y por el hecho de que en la gran mayoría de pacientes que presentaron actividad de la EII, ésta fue leve. Hay que tener en cuenta, además, que la evaluación de la actividad de la enfermedad se realizó basándose en índices de actividad clínicos, los cuales no siempre coinciden con la presencia real de inflamación. El análisis multivariante tampoco mostró asociación entre la actividad de la EII durante la concepción ni durante el embarazo y el riesgo de presentar una *EGE* desfavorable.

Algunos estudios han sugerido que existe una relación entre EII, independientemente del grado de actividad de la enfermedad, y el mayor riesgo de complicaciones del embarazo, como parto pretérmino o bajo peso al nacer, que presentan las pacientes con EII en comparación con la población general^{75, 78, 82}. No obstante, estos estudios no han tenido en cuenta la actividad de la EII.

Mahadevan et al.⁷⁴ estudiaron retrospectivamente a 461 mujeres con diagnóstico de EII y las compararon con un grupo control. Las mujeres con EII presentaron mayor riesgo de complicaciones del embarazo que las controles (OR 1,54; IC 95% = 1-2,38). Los autores no encontraron asociación entre la actividad de la EII y el tipo de tratamiento recibido por la paciente con la presencia de complicaciones del embarazo.

Otros estudios, no han encontrado diferencias en el riesgo de presentar complicaciones del embarazo entre pacientes sanas y pacientes con EII quiescente. Bortoli et al.¹⁷³ evaluaron prospectivamente a 332 pacientes gestantes con diagnóstico de EII y las compararon con un grupo control. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la frecuencia de aborto espontáneo, parto pretérmino, bajo peso al nacer o malformaciones congénitas. Concluyeron, por tanto, que las mujeres con EII tienen un riesgo similar de presentar complicaciones del embarazo que la población general. Además, los autores atribuyen estos resultados favorables al alto porcentaje de pacientes que se encontraban en remisión durante la concepción y el embarazo.

El uso del índice de Harvey-Bradshaw o del índice parcial de Mayo para evaluar la actividad clínica de la EII es una práctica extendida en muchas Unidades de EII. Durante la recolección de datos, obtuvimos la información necesaria para calcular los índices de actividad de la EII en la totalidad de los embarazos expuestos a fármacos anti-TNF α , en el 99,5% de los expuestos a tiopurinas y en el 90% de los embarazos del grupo *no expuesto*. Esta diferencia puede ser explicada porque las pacientes que toman tiopurinas o anti-TNF α suelen acudir con mayor frecuencia a las consultas (al menos cada tres meses), lo cual permite obtener la información suficiente para calcular los índices de actividad de la EII. Creemos, por tanto, que los datos perdidos, sobre todo en el grupo *no expuesto*, no invalidan los resultados de nuestro estudio.

5. Seguridad de los fármacos tiopurínicos y anti-TNF α .

Los resultados de nuestro estudio sugieren que el uso de tiopurinas y anti-TNF α durante la concepción y el embarazo es seguro para la madre y el recién nacido. Estos hallazgos incrementan la creciente evidencia de la seguridad del uso de estos fármacos durante la gestación, a lo que se añade la importancia que tiene el hecho de mantener la remisión de la EII durante este periodo. Todo lo cual sugiere que tanto la administración de las tiopurinas como la de los fármacos anti-TNF α no se debería suspender durante el embarazo ni en aquellas mujeres que desean concebir.

6. Limitaciones y fortalezas.

6.1 Limitaciones.

El presente estudio tiene varias limitaciones:

Se trata de un estudio retrospectivo, por lo que se debe tener en cuenta el posible sesgo de memoria. Aunque se hizo una revisión cuidadosa y exhaustiva de las historias clínicas de las pacientes y se aplicó un cuestionario con la finalidad de minimizar este sesgo, es evidente que se necesitan estudios prospectivos adicionales.

A pesar de que el número de embarazos expuestos a tiopurinas en este estudio es elevado, el tamaño de la muestra de los embarazos expuestos a anti-TNF α es relativamente pequeño, lo cual impide obtener conclusiones definitivas acerca del efecto de estos últimos fármacos durante el embarazo.

Aunque entre los objetivos de este estudio no se encontraba el realizar un seguimiento de los niños expuestos durante el embarazo a tiopurinas y a fármacos anti-TNF α , sería interesante conocer los efectos a largo plazo de dicha exposición en el desarrollo del sistema inmune del niño.

6.2 Fortalezas.

La seguridad del tratamiento de la EII durante el embarazo es una importante área de estudio actualmente. El presente estudio multicéntrico fue realizado con la colaboración de 24 hospitales españoles e incluyó 571 gestaciones. El número de gestaciones expuestas a tiopurinas es uno de los más elevados publicados en la literatura.

Nuestro estudio tiene la fortaleza de tomar en cuenta la actividad de la EII en las madres durante la concepción y el embarazo utilizando los índices clínicos de valoración de actividad. De esta forma, tratamos de ajustar los factores de confusión por la actividad de la EII a través de los índices clínicos. Aunque no observamos impacto de la actividad de la EII en el resultado del embarazo, como se ha mencionado previamente esto podría explicarse por el hecho de que en la mayoría de pacientes la enfermedad permaneció en remisión durante la concepción y el embarazo y en un alto porcentaje de las que presentaron actividad, ésta fue leve. Esto hecho hace suponer que los médicos conocen la importancia de mantener la remisión de la EII durante el embarazo.

Otra fortaleza de este estudio es el haber comparado las complicaciones del embarazo y del recién nacido en pacientes que sufren de una misma enfermedad (EII)

expuestas a distintos regímenes de tratamientos (tiopurinas o anti-TNF α) frente a pacientes con EII expuestas a fármacos considerados seguros durante el embarazo.

VI. CONCLUSIONES

1. El uso de tiopurinas y fármacos anti-TNF durante la concepción y el embarazo parece seguro para la madre y para el recién nacido.
2. Las complicaciones más frecuentes durante el embarazo en las gestaciones expuestas a tiopurinas y a fármacos anti-TNF α fueron el aborto espontáneo y el parto pretérmino. No obstante, la frecuencia de presentación de dichas complicaciones fue similar a la del grupo no expuesto a estos fármacos.
3. Las complicaciones neonatales más frecuentes en las gestaciones expuestas a tiopurinas y a fármacos anti-TNF α fueron el bajo peso al nacer y el requerimiento de ingreso en la UCI neonatal. La frecuencia de presentación de dichas complicaciones fue similar a la del grupo no expuesto a estos fármacos.
4. La presencia de actividad de la EII durante la concepción y el embarazo no se asoció a una mayor frecuencia de complicaciones de la gestación ni del recién nacido, si bien la mayoría de las pacientes estaba en remisión y en ningún caso la actividad de la enfermedad fue grave.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16.
2. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1559-1568.
3. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 77-86.
4. Gassull MA GF, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid: Arán; 2007.
5. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 9-20.
6. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 254-261.
7. Langholz E. Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull* 1999; 46: 400-415.
8. Munkholm P. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull* 1997; 44: 287-302.
9. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-697.
10. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 892-899.
11. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312: 95-96.
12. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84-88.
13. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1638-1643.
14. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990-996.
15. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517-524.
16. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111: 573-579.
17. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603.
18. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124: 1767-1773.

19. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3668-3672.
20. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1075-1081.
21. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
22. Tamboli CP, Doman DB, Patel A. Current and future role of biomarkers in Crohn's disease risk assessment and treatment. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 127-140.
23. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 21-25.
24. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471.
25. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
26. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925-2931.
27. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 781-786.
28. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588-1594.
29. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480-489.
30. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1213-1220.
31. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 122-131.
32. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
33. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657.
34. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236.
35. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
36. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-880.

37. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5-36.
38. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
39. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786.
40. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-440.
41. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260-266.
42. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
43. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2600-2603.
44. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444-1451.
45. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971; 285: 17-21.
46. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-153.
47. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483; quiz 464, 484.
48. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52: 552-557.
49. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 371-383.
50. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3504-3510.
51. Chow DK, Sung JJ, Wu JC, Tsoi KK, Leong RW, Chan FK. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 551-557.
52. Elbaz G, Fich A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 193-197.
53. Ferguson CB, Mahsud-Dornan S, Patterson RN. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *BMJ* 2008; 337: a427.
54. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 255-281, vii.
55. Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 21.

56. Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 1198-1206.
57. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980; 21: 469-474.
58. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 987-994.
59. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-237.
60. Olsen KO, Juul S, Bulow S, Jarvinen HJ, Bakka A, Bjork J, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90: 227-231.
61. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, Pinto E, Hanna M, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1119-1126.
62. Wikland M, Jansson I, Asztely M, Palselius I, Svaninger G, Magnusson O, et al. Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 49-52.
63. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 220-224.
64. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 52-56.
65. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 211-216.
66. Fielding JF, Cooke WT. Pregnancy and Crohn's disease. *Br Med J* 1970; 2: 76-77.
67. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27: 821-825.
68. Clark DA. Should anti-TNF-alpha therapy be offered to patients with infertility and recurrent spontaneous abortion? *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 107-112.
69. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 735-742.
70. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 724-732.
71. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79: 221-225.
72. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 146-157.
73. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1736-1750.
74. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106-1112.
75. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 641-648.
76. Ventura SJ, Mosher WD, Curtin SC, Abma JC, Henshaw S. Trends in pregnancy rates for the United States, 1976-97: an update. *Natl Vital Stat Rep* 2001; 49: 1-9.

77. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1406-1413.
78. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 942-946.
79. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2426-2430.
80. Moser MA, Okun NB, Mayes DC, Bailey RJ. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1021-1026.
81. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3165-3170.
82. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-837.
83. Ilnyckyi A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3274-3278.
84. Porter RJ, Stirrat GM. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1124-1131.
85. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 881-895.
86. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 493-510.
87. Food and Drug Administration. Regulations 1980; 44: 37434-37467.
88. Subhani JM, Hamilton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1039-1053.
89. Connell W, Miller A. Treating inflammatory bowel disease during pregnancy: risks and safety of drug therapy. *Drug Saf* 1999; 21: 311-323.
90. Munkholm P. Pregnancy, fertility, and disease course in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 215-221.
91. Alstead E. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 455-459.
92. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 23-26.
93. Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 216-222.
94. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52: 159-161.
95. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 323-340.
96. Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 361-385, xi.
97. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 79-85.
98. Katz JA. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 328-332.

99. Sauk J, Kane S. The use of medications for inflammatory bowel disease during pregnancy and nursing. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1833-1839.
100. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 283-311.
101. Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 835-847.
102. Habal FM, Kapila V. Inflammatory bowel disease and pregnancy: evidence, uncertainty and patient decision-making. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 49-53.
103. Habal FM, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1326-1332.
104. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002; 65: 240-261.
105. Voogd CE. Azathioprine, a genotoxic agent to be considered non-genotoxic in man. *Mutat Res* 1989; 221: 133-152.
106. Mosesso P, Palitti F. The genetic toxicology of 6-mercaptopurine. *Mutat Res* 1993; 296: 279-294.
107. Platzek T, Bochert G. Dose-response relationship of teratogenicity and prenatal-toxic risk estimation of 6-mercaptopurine riboside in mice. *Teratog Carcinog Mutagen* 1996; 16: 169-181.
108. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1722-1732.
109. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 443-446.
110. Hou S. Pregnancy in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10: 40-47.
111. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hebuterne X, Lerebours E, Lemann M, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203.
112. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9-17.
113. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656-661.
114. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1370-1382.
115. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
116. Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 607-614.
117. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36: 51-56.
118. Ryffel B, Donatsch P, Madorin M, Matter BE, Ruttimann G, Schon H, et al. Toxicological evaluation of cyclosporin A. *Arch Toxicol* 1983; 53: 107-141.

119. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-1055.
120. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549.
121. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238.
122. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-250.
123. Colombel JF. Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of Crohn's disease in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 163-176.
124. Chaparro M, Gisbert JP. Transplacental transfer of immunosuppressants and biologics used for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 765-773.
125. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-463.
126. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987.
127. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1503-1507.
128. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-339.
129. Gonvers JJ, Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Felley C, Vader JP, et al. Maintenance of medically induced remission of Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76: 116-129.
130. Al-Subeihi I, Nielsen OH. [Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn disease. A survey of a Cochrane review]. *Ugeskr Laeger* 2008; 170: 4130-4134.
131. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-769.
132. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
133. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
134. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i16-35.
135. O'Donnell S, O'Morain C. Review article: use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 885-894.

136. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54: 890.
137. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635-641.
138. Mishkin DS, Van Deinse W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 827-828.
139. Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut* 2009; 58: 608.
140. Saha S, Wald A. Safety and efficacy of immunomodulators and biologics during pregnancy and lactation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 947-957.
141. Biedermann L, Rogler G, Vavricka SR, Seibold F, Seirafi M. Pregnancy and breastfeeding in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 86 Suppl 1: 45-54.
142. Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E, Rambaud JC, Modigliani R, Gendre JP, et al. [Pregnancy outcome in inflammatory bowel diseases]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 464-469.
143. Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 827-834.
144. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 73-81.
145. Shim L, Eslick GD, Simring AA, Murray H, Weltman MD. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2011; 5: 234-238.
146. González-González NL MV, Jiménez A, Gómez-Arias J, Ruano A, Pérez A Base de datos perinatales nacionales 2004. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49: 645-655.
147. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 696-701.
148. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 647-654.
149. OECD/EuropeanUnion. "Infant health" in Health at a glance: Europe 2010. In: OECD publishing; 2010.
150. Bermejo E CL, GrupoPeriféricodelECEMC, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: análisis de los datos del registro del ECEMC en el periodo 1980-2008. *Rev Dismor Epidemiol.* 2009; 8: 64-91.
151. Mahadevan U MC, Sandler RS, Kane SV, Dubinsky M, Lewis JD, Sandborn WJ, Sands BE. PIANO: A 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012; 142: 149.
152. Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 1100-1106.
153. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 95-100.

154. Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1181-1192.
155. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1846-1854.
156. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-630.
157. Seirafi M TX, DeVroey B, Cosnes J, Roblin X, Allez M, Marteau P, DeVos M, Flamant M, Laharie D, Savoye G, Biroulet LP, Hedia B, Mathieu N, Bouhnik Y. Anti-TNF therapy and pregnancy in inflammatory bowel disease: a prospective cohort study from the GETAID. *Gastroenterology* 2011; 140: 175.
158. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409-1422.
159. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392.
160. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-738.
161. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 715-725.
162. Vasilias EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-1258.
163. Friedman S, Regueiro MD. Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 265-273, xii.
164. Hou JK, Mahadevan U. A 24-year-old pregnant woman with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 944-947.
165. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70 e65; quiz e31.
166. Domenech E, Hinojosa J, Nos P, Garcia-Planella E, Cabre E, Bernal I, et al. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1107-1113.
167. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van Baalen O, Vermeulen HG, Smalbraak HJ, et al. Effects of Discontinuing Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy During Pregnancy on the Course of Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012.
168. Tursi A. Effect of intentional infliximab use throughout pregnancy in inducing and maintaining remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 439-440.
169. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 603-605.
170. Steenholdt C, Al-Khalaf M, Ainsworth MA, Brynskov J. Therapeutic infliximab drug level in a child born to a woman with ulcerative colitis treated until gestation week 31. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 358-361.

171. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1053-1058.
172. Smink M, Lotgering FK, Albers L, de Jong DJ. Effect of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 6.
173. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 724-734.

VIII. ANEXOS

Anexo I. Seguridad del tratamiento con tiopurinas y fármacos anti-TNF α durante el embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Nº de paciente: **Nº de gestación:** **Edad al concebir:** **Edad al diagnóstico:**

Tipo de EII: ☐ CU (☐ proctitis; ☐ colitis izquierda; ☐ colitis extensa); ☐ EC (L 1 – 2 – 3 – 4; B 1 – 2 – 3; ☐ p); ☐ Colitis no clasificable o indeterminada.

Tabaco durante la etapa preconcepcional: ☐ No ☐ Ex ☐ Sí (cigarros/d____)

Alcohol durante la etapa preconcepcional: ☐ No ☐ Ex ☐ Sí (____g/día de etanol)

Tabaco durante la gestación: ☐ No ☐ Sí (cigarros/d____)

Alcohol durante la gestación: ☐ No ☐ Ex ☐ Sí (____g/día de etanol)

Cirugías previas al embarazo por la EII: ☐ No ☐ Sí (Indicación_____ Tipo_____
Fecha_____)

Embarazos previos sin tiopurinas ni anti-TNF α : ☐ No ☐ Sí (Cuántos____; Complicaciones: ☐ No ☐ Sí (☐ Aborto espontáneo

☐ Rotura prematura de membranas ☐ Aborto electivo; ☐ Rotura prolongada de membranas; ☐ Desprendimiento prematuro de placenta; ☐ Corioamnionitis; ☐ Placenta previa: ☐ Retraso de crecimiento intrauterino; ☐ Pre-eclampsia/eclampsia; ☐ Muerte fetal; ☐ Otra; ☐ Infección; ☐ Parto prematuro; ☐ Parto instrumentado; ☐ Cesárea; ☐ Bajo peso al nacer (peso _____ mg); ☐ Malformaciones (Cuáles_____); ☐ Ingreso en UCI (Causa_____).

TRATAMIENTO MÉDICO EN EL MOMENTO DE LA CONCEPCIÓN (todos los que haya recibido en los 3 meses previos a la concepción):

5-ASA: ☐ No ☐ Sí (☐ Oral: dosis____mg, tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses; ☐ Tópico: tiempo que llevaba antes de la concepción____meses; última dosis antes de la concepción____meses)

Corticoides: ☐ No ☐ Sí (☐ Oral: dosis____mg, tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses; ☐ Tópico: tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses)

Tiopurinas: ☐ AZA (dosis____mg/kg/día; tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses); ☐ MP (dosis____mg/kg/día; tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses); ☐ Otros (Fármaco_____ dosis____mg/kg/día; tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses)

Anti-TNF α : ☐ IFX (dosis y frecuencia____; tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses); ☐ ADA (dosis y frecuencia____; tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses); ☐ Otros (Fármaco_____ dosis y frecuencia____; tiempo que llevaba antes de la concepción____meses, última dosis antes de la concepción____meses).

Otros tratamientos (fármacos recibidos por la paciente en los 3 meses antes de la concepción):

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN LA ETAPA PRECONCEPCIONAL

Índice parcial de Mayo _____; Índice de Harvey Bradshaw _____

ACTIVIDAD DE LA EII Y TRATAMIENTOS EN CADA TRIMESTRE DEL EMBARAZO

	1 ^{er} Trimestre	2º Trimestre	3 ^{er} Trimestre
Actividad (PM/HB)			
Tratamientos* (Fármaco y dosis)			

*Todos los fármacos recibidos, aunque no sean por la EII. No es necesario registrar el hierro ni los suplementos vitamínicos

EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO Y PARTO MIENTRAS RECIBÍA FÁRMACOS TIOPURINAS O ANTI-TNF α **SOBRE EL EMBARAZO**

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Aborto espontáneo | <input type="checkbox"/> Rotura prematura de membranas |
| <input type="checkbox"/> Aborto electivo | <input type="checkbox"/> Aborto terapéutico |
| <input type="checkbox"/> Rotura prolongada de membranas | <input type="checkbox"/> Desprendimiento prematuro de placenta |
| <input type="checkbox"/> Corioamnionitis | <input type="checkbox"/> Placenta previa |
| <input type="checkbox"/> Retraso de crecimiento intrauterino | <input type="checkbox"/> Pre-eclampsia/eclampsia |
| <input type="checkbox"/> Muerte fetal | <input type="checkbox"/> Infección (Especificar_____) |
| <input type="checkbox"/> Ninguno | |

SOBRE EL PARTO

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Edad gestacional al parto: ____ (semanas) | <input type="checkbox"/> Parto vaginal |
| <input type="checkbox"/> Cesárea | <input type="checkbox"/> Parto instrumentado |
| <input type="checkbox"/> Indicación de cesárea: _____ | <input type="checkbox"/> Fallecimiento de la madre |

SOBRE EL RECIÉN NACIDO

- | | | | |
|---|--|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Peso al nacer _____ (gramos) | <input type="checkbox"/> Edad gestacional: _____ (semanas) | | |
| <input type="checkbox"/> Malformaciones (Cuáles_____) | | | |
| <input type="checkbox"/> Ingreso en UCI (Causa_____) | | | |
| <input type="checkbox"/> Convulsiones | <input type="checkbox"/> Neoplasia | <input type="checkbox"/> Fallecimiento | <input type="checkbox"/> Ninguno |

1. Publicaciones.

1. M.J. Casanova, M. Chaparro, E. Domènech, M. Barreiro-de Acosta, F. Bermejo, E. Iglesias, F. Gomollón, L. Rodrigo, X. Calvet, M. Esteve, E. García-Planella, S. García, C. Taxonera, M. Calvo, M. López, D. Ginard, M. Gómez-García, E. Garrido, J.L. Pérez-Calle, B. Beltrán, M. Piqueras, C. Saro, B. Botella, C. Dueñas, A. Ponferrada, M. Mañosa, V. García-Sánchez, J. Maté, J.P. Gisbert. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. American Journal of Gastroenterology 2012. EN PRENSA.

2. Comunicaciones a congresos.

1. M.J. Casanova, M. Chaparro, E. Domènech, M. Barreiro-de Acosta, F. Bermejo, E. Iglesias, F. Gomollón, L. Rodrigo, X. Calvet, M. Esteve, E. García-Planella, S. García, C. Taxonera, M. Calvo, M. López, D. Ginard, M. Gómez-García, E. Garrido, J.L. Pérez-Calle, B. Beltrán, M. Piqueras, C. Saro, B. Botella, C. Dueñas, A. Ponferrada, M. Mañosa, V. García-Sánchez, J. Maté, J.P. Gisbert. “Safety of immunomodulators and anti-TNF α drugs for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) during pregnancy”. 6th Congress of ECCO-Inflammatory Bowel Diseases, Dublín 2011. Journal of Crohn’s and Colitis 2011. 5: S151. Póster con presentación oral.

2. M.J. Casanova, M. Chaparro, E. Domènech, M. Barreiro-de Acosta, F. Bermejo, E. Iglesias, F. Gomollón, L. Rodrigo, X. Calvet, M. Esteve, E. García-Planella, S. García, C. Taxonera, M. Calvo, M. López, D. Ginard, M. Gómez-García, E. Garrido, J.L. Pérez-Calle, B. Beltrán, M. Piqueras, C. Saro, B. Botella, C. Dueñas, A. Ponferrada, M. Mañosa, V. García-Sánchez, J. Maté, J.P. Gisbert. “Safety of immunomodulators and anti-TNF α drugs for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) during

pregnancy”. Digestive Disease Week, AGA, Chicago 2011. Gastroenterology 2011; 140, Issue 5, (Suppl.1): S-266

3. M.J. Casanova, M. Chaparro, E. Domènech, M. Barreiro-de Acosta, F. Bermejo, E. Iglesias, F. Gomollón, L. Rodrigo, X. Calvet, M. Esteve, E. García-Planella, S. García, C. Taxonera, M. Calvo, M. López, D. Ginard, M. Gómez-García, E. Garrido, J.L. Pérez-Calle, B. Beltrán, M. Piqueras, C. Saro, B. Botella, C. Dueñas, A. Ponferrada, M. Mañosa, V. García-Sánchez, J. Maté, J.P. Gisbert. “Safety of immunomodulators and anti-TNF α drugs for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) during pregnancy” 7th Congress of ECCO-Inflammatory Bowel Diseases, Barcelona 2012. J Crohn’s Colitis (2012) 6S1: P408. Póster con presentación oral.

4. M.J. Casanova, M. Chaparro, E. Domènech, M. Barreiro-de Acosta, F. Bermejo, E. Iglesias, F. Gomollón, L. Rodrigo, X. Calvet, M. Esteve, E. García-Planella, S. García, C. Taxonera, M. Calvo, M. López, D. Ginard, M. Gómez-García, E. Garrido, J.L. Pérez-Calle, B. Beltrán, M. Piqueras, C. Saro, B. Botella, C. Dueñas, A. Ponferrada, M. Mañosa, V. García-Sánchez, J. Maté, J.P. Gisbert. “Safety of immunomodulators and anti-TNF α drugs for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) during pregnancy” Digestive Disease Week, AGA, San Diego 2012. Gastroenterology Vol. 142, Issue 5, (Suppl. 1): S-362-S-363

3. Comunicaciones orales.

1. M.J. Casanova, M. Chaparro, E. Domènech, M. Barreiro-de Acosta, F. Bermejo, E. Iglesias, F. Gomollón, L. Rodrigo, X. Calvet, M. Esteve, E. García-Planella, S. García, C. Taxonera, M. Calvo, M. López, D. Ginard, M. Gómez-García, E. Garrido, J.L. Pérez-Calle, B. Beltrán, M. Piqueras, C. Saro, B. Botella, C. Dueñas, A. Ponferrada, M. Mañosa, V. García-Sánchez, J. Maté, J.P. Gisbert. “Seguridad del tratamiento con inmunosupresores y anti-TNF α durante el embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal”. XIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Madrid, 2011. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (3): 182

2. M.J. Casanova, M. Chaparro, E. Domènech, M. Barreiro-de Acosta, F. Bermejo, E. Iglesias, F. Gomollón, L. Rodrigo, X. Calvet, M. Esteve, E. García-Planella, S. García, C. Taxonera, M. Calvo, M. López, D. Ginard, M. Gómez-García, E. Garrido, J.L. Pérez-Calle, B. Beltrán, M. Piqueras, C. Saro, B. Botella, C. Dueñas, A. Ponferrada, M. Mañosa, V. García-Sánchez, J. Maté, J.P. Gisbert. “Seguridad del tratamiento con inmunosupresores y anti-TNF α durante el embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal” XIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Madrid, 2012. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (3): 14